Aus dem Laboratorium Hochdruckforschung
(Professor Dr.med. E. Wollheim)
im Universitätsklinikum Würzburg

UNTERSUCHUNGEN ZUR ERKENNUNG DER GENETISCHEN ANLAGE DES ESSENTIELLEN HOCHDRUCKS

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Dietrich Bülow
aus Lorup

Würzburg, den 14. November 1979

1980

Aus dem Laboratorium Hochdruckforschung
(Professor Dr.med. E. Wollheim)
im Universitätsklinikum Würzburg

UNTERSUCHUNGEN ZUR ERKENNUNG DER GENETISCHEN ANLAGE DES ESSENTIELLEN HOCHDRUCKS

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Dietrich Bülow
aus Lorup

Würzburg, den 14. November 1979

Referent:	Professor Dr.med. E. Wollheim
Korreferent:	Professor Dr.med. A. Heidland
Dekan:	Professor Dr.med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Februar 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

In Dankbarkeit
meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A)	I. BEDEUTUNG UND WESEN DES KRANKHEITSBILDES DER ESSENTIELLEN HYPERTONIE	1
	II. FRÜHERKENNUNGSMETHODEN	2
	III. AUFGABENSTELLUNG DIESER ARBEIT	4
B)	I. DIE GENETISCHE KOMPONENTE DER ESSENTIELLEN HYPERTONIE	6
	II. ESSENTIELLE HYPERTONIE IN EPIDEMIOLOGISCHEN UNTERSUCHUNGEN	12
	1.) Kochsalzaufnahme und Hypertonie	12
	2.) Körpergewicht und Hypertonie	16
	3.) Rasse und Hypertonie	18
	4.) Körperliches Training und Hypertonie	21
	5.) Beruf und Hypertonie	21
	6.) Psychische Konstitution und Hypertonie	22
	III. BORDERLINE HYPERTONIE UND ESSENTIELLE HYPERTONIE	24
	IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN ZUR FRÜHERKENNUNG DER ESSENTIELLEN HYPERTONIE AN 384 BUNDESWEHRSOLDATEN	28
	1.) Probanden und Untersuchungsablauf	28
	2.) Methode der Harnuntersuchung	29
	3.) Ergebnisse	33
	4.) Diskussion	39
C)	I. ZUSAMMENFASSUNG	44
LITERATURVERZEICHNIS		I-XII

A) I. BEDEUTUNG UND WESEN DES KRANKHEITSBILDES DER ESSENTIELLEN HYPERTONIE

Die soziale Bedeutung der Hypertonie ist in einer Arbeit von Teichmann und Mitarbeitern (104), die die Ergebnisse aus dem Bezirk Rostock darstellten, eindringlich dargelegt. Nach ihren Angaben "steht die Arbeitsunfähigkeit wegen Hochdruckkrankheit an zweiter Stelle unter den etwa 10 % durch Erkrankungen des Herzkreislaufsystems bedingten Arbeitsausfallstagen, 12 % der Invalidisierungen erfolgen wegen Hypertonie, die Hälfte vor dem Erreichen des 50. Lebensjahres". Sturm jun. (103) rechnet etwa mit 6.3 Millionen Hypertonikern in der Bundesrepublik Deutschland.

Wollheim und Möller (122) wiesen bereits 1960 in ihrem Handbuch für Innere Medizin darauf hin, daß sicherlich mehr als 25 % der Menschen im Laufe ihres Lebens an einer Hypertonie erkranken. In ihren Untersuchungen zur Häufigkeit der Hypertonie in verschiedenen Altersstufen bei Patienten der Würzburger Medizinischen Universitäts-Klinik im Zeitraum 1947 - 1952 zeigte sich, daß ab dem 50. Lebensjahr mit steigendem Alter in bis zu 50 % der Fälle mit einem Hochdruck zu rechnen ist. Von einer Verlaufsstudie, die sich über 22 Jahre erstreckte, veröffentlichte Mathisen (71) folgende Ergebnisse:
Von 290 Probanden mit essentieller Hypertonie - Blutdruckwerte $\geq$ 160/95 mm Hg - waren bis zum Jahre 1963 54 % der Frauen und 65 % der Männer verstorben, und zwar an cerebralen Komplikationen 52 %, an kardialen Komplikationen 24 %, an renalen Komplikationen 10 %, an einer Kombination dieser drei Komplikationen 14 %.
Es ließen sich noch weitere Arbeiten anfügen, die den Charakter der Hypertonie als echte Volkskrankheit unterstreichen und deutlich machen, daß ein massiver Einsatz der gesamten Medizin zur Behandlung und vor allem zur Früherkennung der Hochdruckerkrankung dringend geboten ist. Wenn bis jetzt von der Hypertonie im allgemeinen gesprochen wur-

de, so ist damit die essentielle oder auch genuine Hochdruckerkrankung - als klinischer Ausdruck erstmals so von Frank 1911 (37) geprägt - angesprochen. Nach Wollheim (116) muß man bei 80 - 90 % aller Hochdruckfälle mit einer primären Hypertonie rechnen. Das Problem dieser Erkrankung liegt in der frühestmöglichen Diagnosestellung.
In der Anfangsphase zeigt sich die essentielle Hypertonie völlig symptomlos, die betroffenen Menschen bemerken keinerlei Einschränkung ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit. Treten die ersten Symptome auf, ist das Stadium der Latenz schon abgelaufen, und die Krankheit hat sich manifestiert; damit ist bei Männern zwischen dem 40. und dem 50. Lebensjahr, bei Frauen 5 bis 10 Jahre später zu rechnen (Wollheim, 115, 122). Der Hochdruck entwickelt dann in mehr oder weniger großen zeitlichen Intervallen seine typischen Komplikationen, wie oben schon erwähnt (71). Diese Dreiteilung des Krankheitsverlaufs nach Perera (83), die familiäre Belastung bei dieser Krankheit, sowie Besonderheiten der Hämodynamik und eine vom Normotoniker abweichende verstärkte Kontraktionsbereitschaft der arteriellen Gefäße lassen die Feststellung zu, daß es sich bei dem genuinen Hochdruck um ein selbständiges Krankheitsbild handelt (vgl. Wollheim, 115).

II. FRÜHERKENNUNGSMETHODEN

Die Früherkennung der essentiellen Hypertonie vor deren Manifestation war auch schon in früheren Jahrzehnten das Thema etlicher Arbeiten, hat aber an Aktualität nichts eingebüßt. Epstein (31) bedauerte in seiner Arbeit von 1974, daß es noch keine Möglichkeit gäbe, junge Menschen, die später eine Hypertonie entwickelten, frühzeitig zu erkennen. Hines (46) war einer der ersten Kliniker, der einen Test zur Erkennung des genuinen Hochdrucks im Stadium der Latenz angab, den sogenannten Cold-Pressure Test.

Das Prozedere dieser Untersuchung besteht aus dem Eintauchen des Armes für 60 Sekunden in Wasser mit der Temperatur von 4^{o} C und nachfolgendem, alle 2 Minuten durchgeführtem Blutdruckmessen, bis der Ausgangswert wieder erreicht ist. 50 % der hyperreaktiven Probanden, d.h. die mit einer Blutdrucksteigerung von mehr als 20 mm Hg systolisch und 10 mm Hg diastolisch reagierten, erkrankten nach einer Zeitspanne von 10 bis 20 Jahren an einer Hypertonie, dagegen keiner der Hyporeaktiven und nur 4 % der Normoreaktiven. Aymen et al. (6) konnten bei Anwendung der gleichen Untersuchungstechniken an 48 Normotonikern und 88 essentiellen Hypertonikern nicht alle Aussagen Hines' bestätigen. Pflanz und Üxküll (86), Harlan et al. (44) und Eich et al. (27) konnten die Untersuchungsergebnisse von Hines ebenfalls nicht bestätigen, so daß die Methode wegen ihrer schlechten Reproduzierbarkeit weniger geeignet erscheint. Jablons (47) verabreichte 0.1 mg synthetisches Angiotensin II intrakutan und fand bei Hochdruckpatienten verlängerte Quaddelzeiten durchschnittlich bis zu 119 Minuten im Gegensatz zu 17.5 Minuten im Mittel bei Normotonikern.

Pippig und Nowicki aus dem Würzburger Arbeitskreis (91) erhielten bei der Überprüfung dieser Methode im Einzelfall eine große Streubreite der Quaddelzeiten in beiden Probandengruppen. Die Mittelwerte zeigten dagegen einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der essentiellen Hypertoniker und der normotonen Kontrollgruppe. Ähnliche Ergebnisse ließen sich auch mit Noradrenalin intrakutan erzielen, so daß hier ein Phänomen vorliegt, das nicht nur durch Angiotensin auslösbar ist.

Einen ganz anderen Weg schlug Wollheim ein und schuf damit die Grundlage für diese Arbeit. Schon 1932 (121) beschrieben er und sein Mitarbeiter Lange eine blutdrucksenkende Substanz im Harn bei normotonen Probanden. Sie wurde als "Depressan" bezeichnet. Die intravenöse Injektion von 1 - 2 ccm gekochtem Harn von Normotonikern zeigte eine deutliche

Blutdrucksenkung beim Kaninchen oder der Katze, dagegen: "Im Harn von 38 Kranken mit essentieller Hypertonie wurde in 122 Versuchen das völlige Fehlen oder eine minimale, vom Gesunden deutlichst unterschiedene Ausscheidung dieses Stoffes gefunden." (121)
Im Jahre 1936 gelang es Wollheim (111), diese depressorische Substanz weiter einzugrenzen; es ergaben sich Hinweise auf ein Polypeptid. Anderen Autoren wie Elliot und Nuzum (29), Green et al. (40), Möller und Schöffling (75) gelang es, Wollheims Ergebnisse zu reproduzieren.
In den folgenden Jahren konnte Wollheim (117, 118) in weiteren Arbeiten seine These, daß es sich bei dem Depressan um ein Polypeptid handelt, bestätigen; das Molekulargewicht beträgt wahrscheinlich zwischen 12.000 - 25.000. Die physiologischen und chemischen Eigenschaften dieser vasoaktiven Fraktion sind in dem Abschnitt "Methode" beschrieben. Eine Untersuchung (116) an 78 Hochdruckkranken in allen Altersgruppen zeigte bei 45 Hypertonikern keine Ausscheidung der beschriebenen vasoaktiven Substanz, von 36 dieser Probanden mit bekannter Familienanamnese hatten 89 % (32 Patienten) eine Belastung durch einen oder beide Elternteile. Im Vergleich dazu die Zahlen bei 30 Personen mit Ausscheidung der vasoaktiven Substanz: Nur 30 % wiesen eine familiäre Belastung auf. Wollheim zog daraus die naheliegende Schlußfolgerung (116): "... daß die im Harn der essentiellen Hypertoniker fehlende vasoaktive Fraktion einen Hinweis auf einen genetischen Defekt bei dieser Krankheitsgruppe gibt."

III. AUFGABENSTELLUNG DIESER ARBEIT

Damit ist eine erfolgversprechende Methode der Früherkennung der essentiellen Hypertonie geschaffen worden.
Meine Untersuchung an 384 rein zufällig ausgewählten Bundeswehrsoldaten, unter denen sich die potentiellen

genuinen Hypertoniker im Stadium der Latenz befinden, müßte unter der Voraussetzung der hohen Zuverlässigkeit der oben beschriebenen Methode folgende Ergebnisse aufweisen:

1.) Die Zahl der Probanden, die diese vasoaktive Fraktion nicht ausscheiden, sollte der Häufigkeit der essentiellen Hypertonie entsprechen, die man nach der allgemeinen klinischen Erfahrung innerhalb eines Kollektivs erwarten kann.

2.) Die genetische Belastung der Nichtausscheider sollte der Häufigkeit der familiären Belastung entsprechen, die man nach der inzwischen gesicherten Heredität beim genuinen Hochdruck erwarten kann.

Die ausführliche Beschreibung und Diskussion der tatsächlich gewonnenen Ergebnisse und damit die Frage der Zuverlässigkeit dieses Früherkennungstestes soll im Hauptteil dieser Arbeit erfolgen.

B) I. DIE GENETISCHE KOMPONENTE DER ESSENTIELLEN HYPERTONIE

Die Vererbung der essentiellen Hypertonie ist heute ein unbestrittenes Faktum in der Ätiologie dieser Krankheit. Weitz (109) mit seinen gründlichen Untersuchungen im Jahre 1923, der bei 82 Hypertonikern in 76.8 % eine positive Familienanamnese im Gegensatz zu 30.3 % bei 267 Kontrollpersonen nachweisen konnte, und nach ihm viele Kliniker haben sich mit dem Problem der Vererblichkeit des Blutdrucks beschäftigt. Besonderes Augenmerk wurde auf die Art der Vererbung gelegt, die schon bald die Untersucher in zwei Schulen trennte, und zwar die Schule der Eingenhypothese, dessen prominenter Vertreter Platt ist, und die Schule der multifaktoriellen Vererbung, die von Pickering angeführt wird.

Pickering und seine Mitarbeiter (42, 90) hatten in einer größeren Studie 1954 ein allgemeines Bevölkerungskollektiv untersucht und konnten zeigen, daß die Häufigkeitsverteilung von systolischen und diastolischen Blutdruckwerten keine natürliche Trennung zwischen Hypertonikern und Normotonikern erkennen ließ, jede Unterteilung damit also künstlich war. Sie lehnten die essentielle Hypertonie als definierte Krankheitseinheit ab und betrachteten sie als ein Merkmal, das wie z.B. die Körpergröße multifaktoriell vererbt wird. Bezüglich der Ähnlichkeit der Blutdruckwerte zwischen hypertonen Personen und deren Verwandten wurde ein Regressionskoeffizient von ca. 0.2 errechnet. Die essentielle Hypertonie stellte sich also als quantitative und nicht wie bis dahin allgemein angenommen, als qualitative Abweichung dar. Platt (93) setzte sich mit den Daten, die Pickering verwendet hatte, kritisch auseinander, korrigierte die Kurven der Häufigkeitsverteilung der Verwandten 1. Grades nach dem Alter, in dem nach weit verbreiteter klinischer Erfahrung die

essentielle Hypertonie auftritt, und konnte dadurch eine zweigipflige Verteilungskurve für die Blutdruckwerte aufzeigen, sowie einen deutlich erkennbaren Übergang von normotonen zu hypertonen Probanden bei 150/90 mm Hg.
In einer weiteren Untersuchung an 350 Geschwistern von 178 Hypertonikern konnte Platt (94) sogar drei Populationen in den Kurven der Häufigkeitsverteilung für Blutdruckwerte darstellen und damit seine Eingenhypothese erneut stützen, die besagt, daß die Vererbung inkomplett dominant stattfindet; das heißt, daß zwei normale Gene den normotonen Teil der Kurve bestimmen, eine heterozygote Konstellation die leichtere Hypertonie, die homozygote Konstellation die schwerere Hypertonie hervorruft.
Gestützt wurden diese Ergebnisse durch die Untersuchung von Morrison und Morris (77), die die Blutdruckwerte und Familienanamnesen von einer größeren Zahl Londoner Buspersonals erfaßte. Eine graphische Darstellung der systolischen Blutdruckwerte von 186 Busfahrern, bezogen auf das erreichte Lebensalter ihrer Eltern, ergab folgendes:

Ungefähr die Hälfte dieser Fahrer, deren Eltern 65 Jahre und älter geworden waren, zeigte eine annähernd normale Verteilungskurve der systolischen Blutdruckwerte mit der Spitze bei 150 mm Hg. Dagegen fand sich bei der anderen Hälfte der Busfahrer, von denen ein oder beide Elternteile zwischen dem 40. und 64. Lebensjahr vermutlich an einer Hypertoniekomplikation verstorben waren, eine zweigipflige Verteilungskurve, mit einer ersten Spitze bei 140 mm Hg und einer zweiten bei 175 mm Hg. Bei dieser Gruppe der Busfahrer zeigten die durchschnittlichen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte eine Häufung im Bereich des hypertonen Teils der bimodalen Verteilungskurve bei den 55- bis 60jährigen - das heißt, dem Manifestationsalter der essentiellen Hypertonie.
Der wahre Sachverhalt dürfte wohl weder durch die eine These noch durch die andere voll erfaßt sein, sondern vielmehr durch eine Kombination beider, wie sie etwa in der

Dissertation von Ferneding (34) anklingt: "Vererbung der essentiellen Hypertonie durch ein dominantes Hauptgen, und zusätzlich verschiedene additive Polygene."
Neben dieser prinzipiellen Diskussion im Bereich der Vererbungslehre der essentiellen Hypertonie war eine ganze Reihe von Autoren bemüht, die Ergebnisse von Weitz weiter zu stützen bzw. zu überprüfen. James P. O'Hare und seine Mitarbeiter (43) untersuchten 300 Patienten mit essentieller Hypertonie in bezug auf eine familiäre Belastung wie z.B. Apoplex, Herzerkrankung usw. und bekamen eine positive Familienanamnese von 68 %, die sich deutlich unterschied von den 37.6 % familiärer Belastung bei 436 Kontrollpersonen. Eine starke Vererbungskomponente ergab eine Untersuchung von drei Generationen innerhalb einer Familie, die Aymen (4) durchführte. Dort zeigten 100 % der 1. Generation, 80 % der 2. und 25. % der 3. Generation einen erhöhten Blutdruck. Ein Jahr später fand der gleiche Autor (5) bei 1.524 Mitgliedern von 277 Familien einen weiteren Beweis für einen starken Vererbungsfaktor bei der essentiellen Hypertonie: 65,4 % der Geschwister von hypertonen Eltern hatten einen erhöhten Blutdruck im Gegensatz zu 37.3 % von normotonen Eltern. Platt (92) veröffentlichte einen Artikel mit Ergebnissen von 78 essentiellen Hypertonikern: 76 % wiesen eine positive Familienanamnese auf und nur 6.4 % eine negative. Die normotone Kontrollgruppe zeigte lediglich in 37 % der Fälle eine familiäre Hochdruckbelastung.
Das doppelt so häufige Vorkommen der essentiellen Hypertonie in Hypertonikerfamilien, wie schon mehrfach berichtet, zeigte sich auch in einer Untersuchung von Perera (84) bei 24 Familien mit einem hypertonen Elternteil und 22 Familien mit normotonen Eltern. Pflanz und Üxküll (86) konnten bei 129 Hypertonikern eine familiäre Belastung von 42.9 % nachweisen, fast 6mal so häufig wie bei den gleichzeitig untersuchten 55 Kontrollpersonen mit 7.3 %.

Sehr umfassend hat sich Ferneding (34) an der Würzburger Universitätsklinik mit der Erblichkeit der essentiellen Hypertonie in ihrer Dissertation befaßt. Im Krankengut der Klinik in den Jahren 1957 - 1961 fanden sich 1.626 essentielle Hypertoniker mit einer familiären Belastung von 44 % gegenüber 8.4 % einer Kontrollgruppe von 6.892 Patienten des gleichen Zeitraumes. Die Werte liegen fast im Bereich derjenigen von Pflanz und Üxküll.
Die Häufigkeit der essentiellen Hypertonie für Nachkommen hypertoner Eltern zeigte folgendes Bild:

70.5 %, wenn beide Eltern hyperton waren
52.3 %, wenn nur die Mutter hyperton war
50.0 %, wenn nur der Vater hyperton war
14.5 %, wenn beide Eltern normoton waren

Diese Ergebnisse unterstreichen die große Bedeutung eines Vererbungsfaktors.
Diese von den vorgenannten Autoren gefundene hohe familiäre Belastung der Hypertoniker wurde von Nuzum und Elliot (79) in ihrer Arbeit nicht bestätigt. Sie hatten für 500 Hypertoniker eine familiäre Belastung von 30.8 %, für 250 normotone Kontrollpersonen von 29.6 % gefunden.

Ähnliche Ergebnisse wie Nuzum und Elliot brachte eine Arbeit von Feldt und Wenstrand (33); sie hatten 2.188 Personen, die wegen Hypertonie von einer Lebensversicherungsgesellschaft abgelehnt worden waren, und ebenso viele Kontrollpersonen auf eine familiäre Belastung hin untersucht. Die Inzidenz von familiären Erkrankungen als Folgeerscheinung einer Hypertonie war nur leicht erhöht bei der hypertonen Probandengruppe gegenüber der normotonen. Die Autoren verneinten aus diesem Grunde die führende Rolle der Erblichkeit in der Ätiologie der Hypertonie.

Eine andere Möglichkeit, um weitere Erkenntnisse über die Vererbung der essentiellen Hypertonie zu gewinnen, ist die Zwillingsforschung. Bei eineiigen Zwillingen müßte auf Grund ihres identischen genetischen Materials eine

wesentlich höhere Übereinstimmung in den gemessenen Blutdruckwerten bestehen als bei den zweieiigen Zwillingspartnern. Eine nicht 100 %ige Konkordanz bei den eineiigen Zwillingen würde dann auch Auskunft darüber geben, inwieweit andere Einflüsse exogener und endogener Natur das menschliche Blutdruckverhalten während des Lebens beeinflussen. Diese theoretischen Überlegungen wurden dann auch durch die nachfolgenden Ergebnisse entsprechender Untersuchungen bestätigt. Klemola (60) berichtet von einem eineiigen weiblichen Zwillingspaar, bei dem schon mit 23 Jahren eine essentielle Hypertonie diagnostiziert wurde und dessen Blutdruckwerte zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Arbeit bei 185 - 210/105 mm Hg bzw. 170 - 200/105 mm Hg lagen. Kahler und Weber (54) stellten Untersuchungen über 19 Zwillingspaare - 7 eineiige Zwillingspaare, 8 zweieiige Zwillingspaare, 4 Paarlingszwillinge - an. Bei den eineiigen Zwillingen ergab sich nur in einem Fall eine Diskordanz, wobei sich nachträglich herausstellte, daß hier eine sekundäre Hypertonie wegen eines Prostataleidens zu Grunde lag. Die übrigen 12 Zwillingspärchen zeigten eine Diskordanz in 5 Fällen. Diese Ergebnisse veranlaßten die Autoren, auf eine dominante Erbveranlagung zu schließen, sie betonten aber auch die Bedeutung exogener Faktoren für die Manifestation der Hypertonie. Platt (94) als prominenter Fürsprecher der Eingenhypothese hatte 1963 über 3 eineiige Zwillinge und 4 zweieiige Zwillinge eine Veröffentlichung gemacht, die klar die Vererblichkeit der essentiellen Hypertonie herausstellte.
Auch Awano und seine Mitarbeiter (3) konnten mit ihrer Zwillingsuntersuchung eine starke Konkordanz der eineiigen Zwillinge gegenüber den zweieiigen zeigen: 64.5 % der monozygoten Zwillinge - zusammen oder getrennt aufgewachsen - waren konkordant im Vergleich zu 27.2 % der zweieiigen. Von 31 monozygoten Paaren hatten 20 beide eine Hypertonie, 11 Paare waren diskordant, da sich nur bei einem Partner hypertone Blutdruckwerte nachweisen ließen. Diese Diskor-

danz betonte wiederum die Tatsache, daß die Heredität nicht die einzige Rolle spielt. Als letzte Untersuchung in diesem Zusammenhang sei die Arbeit von Mimura und Kodera (74) aus dem Jahre 1973 angeführt. Sie errechneten aus einer Zusammenstellung von monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren im Zeitraum 1942 bis 1972 eine Konkordanz bezüglich der Hypertonie von 66.7 % (das entspricht 26 von 39 monozygoten Paaren) und 38.5 % (das entspricht 5 von 13 heterozygoten Paaren).
Auch aus den letzten Jahren gibt es Arbeiten, die sich mit der Vererbung der Hypertonie befaßt haben, es seien hier drei wichtige erwähnt. Perera et al. (85) entdeckten bei 417 Geschwistern und Kindern von Hochdruckkranken 27 % essentielle Hypertoniker, fast um die Hälfte weniger, nämlich 15 %, bei 418 Geschwistern und Kindern von Normotonen. Einer Grafik aus der Arbeit der beiden Japaner Mimura und Kodera (74) ist zu entnehmen, daß die durchschnittliche familiäre Belastung japanischer Hypertoniker bei 68.2 % im Vergleich zu 30 % bei den Normotonen liegt. Auch Wollheim (120) konnte bei 122 essentiellen Hypertonikern eine familiäre Belastung von 69 % nachweisen. Die Kontrollgruppe von 69 Probanden mit sekundärer Hypertonie war dagegen lediglich zu 34 % familiär belastet.
Zusammenfassend läßt sich aus dieser Übersicht der Vererbungsforschung bei der essentiellen Hypertonie die Feststellung von Wollheim und Möller (122) bestätigen, "daß die Vererbung selbst die konstitionelle Anlage betrifft", zur Manifestation aber noch andere Einflüsse endogener und exogener Art notwendig sind.

II. ESSENTIELLE HYPERTONIE IN EPIDEMIOLOGISCHEN UNTERSUCHUNGEN

1.) Kochsalzaufnahme und Hypertonie

Es haben sich im Laufe der Jahrzehnte in langdauernden epidemiologischen Untersuchungen einige Faktoren herausarbeiten lassen, die in engem Zusammenhang mit dem Auftreten und dem Verlauf einer Hypertonie stehen. An erster Stelle muß wohl die Kochsalzaufnahme genannt werden. In seinem kurzen Abriß über die Geschichte der kochsalzfreien Ernährung erwähnt Martini (69) den Engländer Johnson, der erstmals 1850 seinen Patienten kochsalzhaltige Speisen verbot und C. v. Noorden, der gute 50 Jahre später eine nachteilige Wirkung des Salzes auf den Fortgang von Nierenkrankheiten erkannte.
Um die Jahrhundertwende berichteten Ambard und Beaujard (1) sowie Koranyi (61) über die Senkung erhöhter Blutdruckwerte durch Einschränkung der Kochsalzzufuhr in der Nahrung. Martini (69), auf Grund seiner Untersuchungsergebnisse (68) fest davon überzeugt, mit der salzfreien Diät das wirksame Mittel zur Bekämpfung der essentiellen Hypertonie in der Hand zu haben, schreibt, daß "ein Zweifel an der Wirksamkeit dieser Therapie künftig unentschuldbar sein wird".

Die bisher genannten Autoren wußten allerdings nicht, daß die Wirkung der salzfreien Diät auf der Reduzierung von Na^+ beruhte. Im Jahre 1944 erkannte Kempner (58) den Vorteil der Reis-Obst-Diät, die man auch als eingeschränkte Salzdiät (Dahl, 20) bezeichnen kann, zur langfristigen Behandlung einer Hypertonie. Grollmann (41) konnte nachweisen, daß der Reduzierung des Natriums im Kochsalz die wesentliche Bedeutung bei der Normalisierung hypertoner Blutdruckwerte zukommt. Die nachfolgenden Jahre brachten eine Fülle von Untersuchungen zum Problem der NaCl-armen Diät,

ein Zeichen dafür, daß man sich nunmehr mit dieser Therapie ernsthaft auseinandersetzte. Es wurden dabei verschiedene Wege beschritten. Die einen untersuchten den unmittelbaren Einfluß der salzarmen Diät auf die erhöhten Blutdruckwerte. Hatte Martini (68, 69) schon eindrucksvolle Beweise vorgelegt und gezeigt, daß auch die pathologischen Augenhintergrundveränderungen sowie subjektive Beschwerden wie Kopfschmerzen und Schwindelzustände unter dieser Therapie sich zurückbildeten, so konnten andere Autoren in den nächsten Jahren diese Ergebnisse bestätigen. Ein vorläufiger Bericht über die Behandlung von Hypertonikern - $\geqq$ 170/100 mm Hg - während 20 Monaten mit 200 mg NaCl-Diät nach Newbourgh (Kert, 59) ergab, daß 25 % von insgesamt 51 männlichen und 8 weiblichen Probanden einen signifikanten Rückgang der hohen Blutdruckwerte verzeichneten, 45 % einen signifikanten Gewichtsverlust aufwiesen und 87 % der Hypertoniker eine entscheidende Besserung der vorbestehenden Kopfschmerzen angaben. Bei allen Probanden besserten sich die bestehenden Augenhintergrundveränderungen wie z.B. Papillenoedem.
Dole (23), Watkin (108) konnten ebenfalls eine Blutdrucksenkung herbeiführen, wenn sie Hypertoniker mit Kempners Reisdiät behandelten. Dahl und Love (17) erhielten einen deutlichen Unterschied in der Inzidenz von hypertonen Werten - $\geqq$ 140/90 mm Hg -, wenn sie Probanden miteinander verglichen, die einen niedrigen und einen hohen NaCl-Verbrauch angaben.

Ein anderer Weg, um die Beziehung zwischen Salz und Hypertonie aufzuhellen, ist der Tierversuch.
Meneely (72) erzeugte eine Hypertonie bei Ratten, indem er Kochsalz unter das Futter mischte und die Tiere unbeschränkt fressen und demineralisiertes Wasser trinken ließ. Schon nach 12 Monaten konnte er eine positive lineare Korrelation zwischen den systolischen Blutdruckwerten der Ratten und dem Salzgehalt des Futters nachweisen. Durch Inzucht dieser hy-

pertonen und normotonen Ratten, die trotz Salzverfütterung keinen Hochdruck entwickelten, kam Dahl (19) schon nach 3 Generationen zu der Überzeugung, daß der genetische Faktor eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung von Hypertonie auf chronische NaCl-Aufnahme spielen muß. Derselbe Autor (18) ist der Ansicht, daß die Hypertonieentwicklung in ihren verschiedenen Schweregraden bei den mit Kochsalz gefütterten Ratten dem Verlauf beim Menschen gleicht; auch muß man davon ausgehen, daß der Salzkonsum "eher anerzogen als angeboren zu sein" scheint, und eine bestimmte Disposition des Individuums bei chronischer Kochsalzaufnahme bestimmt, ob überhaupt und wenn, in welchem Grad sich eine Hypertonie entwickelt. Tobian (107) befaßte sich auch mit der Induzierung einer Hypertonie bei Ratten mittels einer Salzdiät. Er konnte die Ergebnisse der oben genannten Untersucher bestätigen; eine mit 8 %iger Salzdiät behandelte Gruppe von 130 Ratten hatte eine Inzidenz an Hypertonie von 48 % im Gegensatz zu einer anderen Gruppe mit 0 %, wenn zusätzlich Thiazid verabreicht wurde, und einer Kontrollgruppe unter 0.3 %iger NaCl-Diät. Der Untersucher weist aber gleichzeitig darauf hin, daß die Grundfrage, warum Salz bei zur Hypertonie disponierten Personen deren peripheren Gefäßwiderstand erhöht, bei resistenten nicht, weiterhin ungeklärt ist. Eine Reihe von Wissenschaftlern ging das Problem der NaCl-induzierten Hypertonie von einer anderen Seite an. Sie untersuchten primitive Bevölkerungsgruppen, die mit der Zivilisation in Berührung gekommen waren und damit gleichzeitig stärker salzhaltige Nahrung kennenlernten. Nach den bisher diskutierten Theorien müßte sich dann bei diesen Gruppen auch eine erhöhte Hypertoniehäufigkeit einstellen.

In diesem Zusammenhang muß aber auch angemerkt werden, daß durch die neue Umwelt noch andere exogene Faktoren aufgetreten sind, welche die Hypertoniehäufigkeit mit beeinflußt haben. Es seien hier nur psychosoziale Faktoren genannt oder eine verlängerte Lebenserwartung durch den medizinisch-technischen Fortschritt der Zivilisation.

Löwenstein (66) berichtet über Untersuchungen an zwei benachbarten brasilianischen Indianerstämmen im Amazonasbecken. Die einen waren größtenteils christianisiert worden und hatten unter anderem den Gebrauch von Tafelsalz übernommen, die anderen hatten kaum Kontakt mit der Zivilisation und ihre alten Bräuche beibehalten. Bei diesen fanden sich kein Anstieg des Blutdrucks mit dem Alter und niedrige Blutdruckwerte sowohl diastolisch als auch systolisch. Andere Untersucher bekamen in Abhängigkeit vom NaCl-Verbrauch ähnliche Ergebnisse, Maddocks (67) in Neu-Guinea, Prior (95) auf den nördlichen Cook-Inseln, Page (81) auf den Solomon-Inseln und Oliver (80) bei den Yanomamo-Indianern. Neben diesen positiven Beziehungen zwischen Salzaufnahme und Hypertonieentstehung, über die bis jetzt berichtet wurde, gab es auch Untersuchungen, die diese Ergebnisse nicht bestätigen konnten. Miall (73) fand bei einer Nachuntersuchung im Bergwerkgebiet von Rhondda Fach in Wales keinen Unterschied in der NaCl-Aufnahme bei männlichen Hypertonikern und Normotonikern. Bei den Frauen zeigten sogar diejenigen, die zusätzlich salzten, einen niedrigeren diastolischen und systolischen Blutdruckwert, und der Anstieg des Blutdrucks zur Voruntersuchung von 1953 - 54 war geringer als bei den Frauen, die eine normale Salzaufnahme angaben.
Auch Dawber et al. (21) berichteten auf dem Symposium in Chicago, daß sie keine Anzeichen für gesteigerte NaCl-Aufnahme bei Hypertonikern - verglichen mit Kontrollpersonen - oder einen erhöhten Salzhunger finden konnten. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Perera et al. (85) und Kannel et al. (57). Letzterer Autor merkte aber an, daß die Bewohner von Framingham eine durchschnittlich sehr hohe NaCl-Aufnahme aufwiesen, so daß hierdurch das Ergebnis beeinflußt wird. Es sind sicher noch etliche Fragen offen, wie auch von Tobian (107) angedeutet, aber es steht außer Zweifel, daß eine NaCl-reduzierte Kost alle Hochdruckformen günstig beeinflußt. Sie nimmt daher sowohl als Prophylaxe wie auch

als Therapie einen wesentlichen Platz in der Bekämpfung der essentiellen Hypertonie ein.

2.) Körpergewicht und Hypertonie

Eine nicht minder wichtige Rolle spielt das Übergewicht in der Manifestation der Hypertonie. Pflanz (88): "Jede Forschung und jeder praktische Umgang mit Hypertonikern - ob mehr somatisch, psychosomatisch oder sozialmedizinisch ausgerichtet - hat sich jedoch heute an der engen Verbindung zwischen Hypertonie und Übergewicht zu orientieren."
Der Autor berichtet von einer Untersuchung an 50jährigen Einwohnern der Stadt Hannover aus dem Jahre 1970. Nach Aufteilung der untersuchten Probanden in ein Drittel mit erhöhtem Körpergewicht und zwei Drittel mit normalem Körpergewicht fand sich bei den übergewichtigen Männern und Frauen dreimal so oft ein Hochdruck wie bei den Personen mit Normalgewicht.
Diese eindrucksvolle Beziehung zwischen Hypertonie und Übergewicht ist schon seit vielen Jahren bekannt. Nuzum (79) wertete eine Untersuchung an 104 Hypertonikern und 30 Kontrollpersonen aus und fand in der Hypertonikergruppe doppelt so viele Übergewichtige wie in der anderen, das Durchschnittsgewicht der Hypertoniker lag um 10.3 Pfund höher als das der Kontrollgruppe. Robinson (97), Pickering (89) und Smirk (101) bestätigten ebenfalls den Zusammenhang von erhöhtem Körpergewicht und Hypertonie.
Master (70) zeigte in einer Studie von 65 - 106jährigen Probanden, daß in jeder Alters- und Geschlechtsgruppe der durchschnittliche systolische und diastolische Blutdruck anstieg, wenn sich das Körpergewicht erhöhte. Er stellte fest, daß besonders das relative Gewicht, d.h. das Gewicht im Verhältnis zur Körpergröße - gleichbedeutend mit dem Körperbau -, den Blutdruck beeinflußt. Ein weite-

res Ergebnis dieser Untersuchung war die Feststellung, daß die Lebenserwartung der Übergewichtigen verringert ist. Eine Auswertung des Gießener Klinikmaterials der Jahre 1947/48 und 1957/58 (Pflanz, 87) ergab folgende Aussagen: Von den Patienten, die 1947/48 und 1957/58 normoton waren, hatten 40 % abgenommen oder weniger als 2 Kilogramm zugenommen; von den Patienten, die 1947/48 normoton und 1957/58 hyperton waren, hatten nur 15 % weniger als 2 Kilogramm zugenommen. Trotzdem ist nach Pflanz die Übergewichtigkeit nicht die alleinige Ursache für einen erhöhten Blutdruck, denn z.B. in den Hungerjahren kommt der hohe Blutdruck zwar seltener vor, aber er verschwindet nicht ganz. Zum Problem der Breite der Blutdruckmanschette und des Oberarmumfangs konnte der Autor zeigen, daß mit der indirekten Blutdruckmessung bei einigen adipösen Patienten ein fälschlich zu hoher Wert gemessen wurde, aber insgesamt die Beziehung zwischen Blutdruck und Körpergewicht ihre Aussagekraft behält. Im gleichen Jahr erschien eine Veröffentlichung aus der Framingham-Studie von Kannel et al. (56). In dieser groß angelegten Untersuchung von 5.127 Männern und Frauen seit 1949 in 2jährigen Abständen über 12 Jahre lang zeigten die Autoren eine starke Beziehung vom relativen Körpergewicht, Gewichtsveränderungen und Hautfaltendicke zum bestehenden Blutdruck und zu der nachfolgenden Hypertonieentwicklung auf. Es ergab sich eine direkte Proportionalität zwischen dem Risiko einer Hypertonie bei vormals Normotonen und dem Grad des Übergewichts. Die Dicke des Oberarms führt nach Kannel und seinen Mitarbeitern nicht zu falsch indirekten Blutdruckwerten. Pell und D'Alonzo (82) unterteilten die Angestellten und Arbeiter in einer Firma in 5 Einkommensgruppen. In den beiden höchsten Lohngruppen kam das Übergewicht am geringsten vor; die Kombination von Übergewicht und Hypertonie war bei den Arbeitern der unteren Einkommensstufe doppelt so häufig zu finden wie bei der gesamten untersuchten Belegschaft und dreimal so häufig

wie in der obersten Lohngruppe. Boyle (10) beobachtete bei der Untersuchung von 2.184 Einwohnern von Charleston County in Süd-Karolina bei den Weißen eine positive Korrelation zwischen Übergewicht und Hypertonie, bei den Negern im Gegensatz dazu nicht. Möller (76) machte folgende Aussage in seiner Veröffentlichung zur Epidemiologie der essentiellen Hypertonie: "Bei ausgesprochener Fettsucht nahm die Häufigkeit der Hypertonie bis auf 50 % zu, wobei gleichzeitig im Vergleich zu den Normalgewichtigen die Hypertonie um 10 Jahre vorverlegt wurde." Er hatte diese Untersuchung mit dem sogenannten Ponderal-Index durchgeführt, d.h. Körpergröße dividiert durch 3. Wurzel des Gewichts. Stamler et al. (102) führten ein Hypertonie-Screening bei einer Million Amerikanern durch und fanden in der Altersgruppe 20 - 39 Jahre doppelt so viele Hypertoniker bei den Übergewichtigen gegenüber den Normalgewichtigen. Bei den übergewichtigen Probanden über 39 Jahren war die Hypertoniehäufigkeit um mehr als 50 % erhöht. Schon diese wenigen Zahlen müßten jeden Arzt, der einen Patienten mit essentiellem Hochdruck behandelt, veranlassen, dessen Körpergewicht zu kontrollieren und dem übergewichtigen Patienten eine entsprechende Diät zu verordnen.

3.) Rasse und Hypertonie

Eine ganze Reihe von Arbeiten wurde zu dem Problem des Auftretens von Hypertonie bei verschiedenen Rassen veröffentlicht, da sich die Frage stellte, inwieweit die Zivilisation die Ursache dieses Krankheitsbildes ist. In früheren Jahren herrschte die Ansicht vor, daß primitiv lebende Völker wenig Hypertoniker bzw. gar keine aufweisen würden. Leider wurden jedoch einige wesentliche Faktoren wie z.B. eine geringe Lebenserwartung, mangelhafte Ernährung sowie sich daraus entwickelnde schwere Krankheits-

bilder allzu oft unberücksichtigt gelassen. Damit ergeben sich einige Schwierigkeiten bei der Wertung dieser Arbeiten.

Donnison (24) zeigte an primitiv lebenden Eingeborenen am Viktoria-See den Abfall des Blutdrucks nach Erreichen des 40. Lebensjahres, was den Beobachtungen bei der weißen Bevölkerung widerspricht. Untersuchungen an Eingeborenen von Kröber (62), einem Missionsarzt in Ostafrika, ergaben eine geringe Häufigkeit von Hypertonie. Casley-Smith (14) konnte bei verschiedenen australischen Eingeborenenstämmen zeigen, daß diejenigen mit dem höheren Grad der Europäisierung auch höhere Blutdruckmittelwerte aufwiesen. Beobachtungen zur essentiellen Hypertonie in Französisch-Westafrika von Jores (49) ergaben eine größere Häufigkeit bei den Eingeborenen, die bei der französischen Verwaltung angestellt waren. Dies ließ den Autor zum Schluß kommen, daß es sich um eine Zivilisationserkrankung handeln muß. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Kaminer (55) bei seiner Untersuchung von nomadischen Buschmännern in der Kalahari-Wüste. Auch Cruz-Coke (16) stellte in seiner Arbeit über zwei genetisch ähnliche Populationen im Hochland und in der Ebene von Nord-Chile fest, daß der Anstieg des Blutdrucks mit dem Alter signifikant zunimmt, wenn ein primitiv lebendes Volk in eine zivilisierte Gegend abwandert. Im Hochland fand sich die Hypertonie selten, in der Ebene nahm sie zu. Es existieren auch Arbeiten, deren Autoren zu anderen Feststellungen kamen, wie Dubois (26), der Eingeborene im Ursprungsland der amerikanischen Neger, im Kongo Westafrika, untersuchte und bei 64 = 43 % von 150 untersuchten Probanden, die das 40. Lebensjahr überschritten hatten, erhöhte Blutdruckwerte nachweisen konnte.

Nach Becker (7) entfallen 61 % aller Hochdruckfälle bei den Bantus und Negern Südafrikas auf die essentielle Hypertonie. Untersuchungen von Moser (78), die er an Negern auf den Bahamas durchführte, ergaben im Vergleich zur weißen Bevölkerung der USA deutlich höhere Blutdruckwerte.

Dagegen fanden sich keine größeren Unterschiede im Blutdruckverhalten beim Vergleich mit Negern der Virgin Islands und der USA. Der Autor interpretierte diese Ergebnisse im Sinne einer möglichen rassischen Disposition zu höherem Blutdruck und maß den Umweltfaktoren wie Zivilisationsstufe oder geographischer Lage des Lebensraumes keine wesentliche Bedeutung bei.
Besonderes Interesse galt schon lange der Tatsache, daß die seit Generationen in Amerika lebenden Neger einen wesentlich höheren Blutdruck entwickeln als ihre weißen Mitbürger. Comstock (15) verglich in Muscogee County Georgia sich entsprechende Altersgruppen von Weißen und Negern. In jeder Altersgruppe lag der mittlere Blutdruck bei den Negern auf höherem Niveau, nur bei den Negerjungen unter 15 Jahren zeigte sich im Vergleich kein Unterschied. Gordon (39) und McDonough et al. (25) kamen zu ähnlichen Resultaten, McDonough betonte auf Grund seiner Untersuchung zusätzlich, daß Unterschiede in der Behandlung der Hypertonie, sozialer Stellung, Beruf, Armumfang, Körpergewicht nicht für die rassischen Unterschiede verantwortlich sein könnten. Boyle (10) untersuchte 2.184 Farbige und Weiße von Charleston County in Südkarolina und fand dort eine hohe Prävalenz der Hypertonie bei den Negern im Vergleich zu den weißen Bewohnern und den übrigen amerikanischen Negern. Er machte weiterhin eine interessante Feststellung; es ergab sich eine positive Korrelation zwischen Hautpigmentierung und Hypertonie bei den Negern, und zwar je dunkler die Hautfarbe war, um so höhere Blutdruckwerte wurden gemessen. Das galt für beide Geschlechter. Johnson (48) fand in einer Altersgruppe von 15 - 29jährigen folgende Prävalenz von Blutdruckwerten - $\geq$ 140/90 mm Hg:

Weiße Frauen	12.7 %	Neger Frauen	31.6 %
Weiße Männer	19.0 %	Neger Männer	34.0 %

Evans (32) erwähnt aber auch die Ergebnisse einer unveröffentlichten Arbeit von 1970, in der die Blutdruckwerte der

Maoris auf Neuseeland - eine ähnliche Minderheit wie die amerikanischen Neger - und der übrigen Bevölkerung von Neuseeland mit europäischen Vorfahren ausgewertet wurden. Die Todesrate an Krankheiten wie z.B. Hypertonie und Apoplex (sowie den meisten anderen Erkrankungen) war bei den Maoris höher, nicht aber die mittleren Blutdruckwerte mit Ausnahme bei den Frauen im mittleren Lebensalter. Die Autoren folgerten daraus, daß nicht zwingenderweise der durchschnittliche Blutdruck einer farbigen Minderheit in einer wirtschaftlich fortschrittlichen Gesellschaft höher sein muß als in der übrigen Bevölkerung. Das Problem der amerikanischen Neger mit ihrer hohen Häufigkeit an Hypertonie bleibt damit weiterhin ungelöst bestehen. Die divergierenden Untersuchungsergebnisse bei den verschiedenen Rassen lassen allerdings die Begründung, daß es sich hierbei um eine Zivilisationskrankheit handelt, sehr unglaubwürdig erscheinen. Im gleichen Sinne äußerte sich auch Wollheim (116), der diese Theorie entschieden ablehnt.

4.) Körperliches Training und Hypertonie

Die Beziehung zwischen Hypertonie und körperlichem Training soll hier nur kurz gestreift werden. Die besondere Bedeutung liegt in der Therapie der juvenilen Hypertonie, die durch sportliche Betätigung günstig beeinflußt wird (Pflanz, 87). Leider entbehren alle bisherigen Befunde des experimentell klinischen Beleges. Die Beeinflussung durch den Sport scheint vorwiegend symptomatischer Natur zu sein; psychogene und emotionale Faktoren dürften die subjektive Besserung verursachen.

5.) Beruf und Hypertonie

Der Einfluß des Berufes auf den Blutdruck hat bis jetzt noch keine definitiven Ergebnisse gebracht. Thaker (105)

konnte keine wesentliche Beeinflussung der Entstehung des primären Hochdrucks durch die geleistete Arbeit nachweisen. Bei den leitenden Angestellten in allen Altersgruppen des Erzbergbaues in der DDR fanden die Autoren Lachmann und Schubardt (63) den höchsten Prozentsatz an systolischen Blutdruckwerten ≧ 140 mm Hg. Sie führten dies auf die vorwiegend geistige Tätigkeit und mangelnde körperliche Bewegung der Angestellten zurück.
Gerade dies wurde von Lee und Schneider (64) nicht bestätigt. Sie fanden bei 1.083 Männern in führender Position und 293 Männern jenseits des 40. Lebensjahres in untergeordneter Stellung während eines Beobachtungszeitraumes von durchschnittlich 5 Jahren keine größere Inzidenz an Hypertonien. Auch Kannel et al. (57) konnten keinen Blutdruckunterschied bezüglich des Verantwortungsgrades im Beruf herausstellen.

6.) Psychische Konstitution und Hypertonie

Zum Abschluß des Kapitels der Epidemiologie der essentiellen Hypertonie sei noch eine Komponente erwähnt, die psychische Konstitution des am Hochdruck erkrankten Patienten. Pflanz (88): "Daß psychologische Faktoren an der Krankheit essentieller Hypertonie allgemein und an individuellen Fällen von Hypertonie beteiligt sind, wird heute von keinem mehr bestritten."
Diesem Zitat ist nur dann voll zuzustimmen, wenn der Autor damit sagen will, daß die psychologischen Faktoren an der Manifestation und dem Verlauf der essentiellen Hypertonie beteiligt sind, nicht aber an der Genese. Vorwiegend aus dem sowjetischen Einflußbereich sowie von ostdeutschen Forschungsgruppen wird eine zerebro-viszerale Regulationsstörung postuliert. Pflanz (88): "Bei welcher der Blutdruckanstieg durch Störung der informationsverarbeitenden und emotionalen Prozesse des zentralen Nervensystems ausgelöst

wird." Die Grundlagen zu diesen Überlegungen kommen aus der Lehre vom bedingten Reflex. So konnten Benson et al. (9), Elder et al. (28) und Richter-Heinrich (96) bei ihren hypertonen Patienten durch bestimmte Lernprogramme, einem sogenannten operanten Konditionieren, eine Blutdrucksenkung herbeiführen.
In den westlichen Forschungsgruppen wird mehr die Theorie von der Bedeutung des Streß unterstützt, wobei man eine Wirkung über humorale bzw. hormonelle Mechanismen diskutiert.
In Tierversuchen ließ sich der Beweis führen; Forsyth (36) löste bei Affen und Henry et al. (45) bei einer bestimmten Mäuserasse durch psychologischen Streß eine langdauernde Blutdruckerhöhung aus. Schunk (100) brachte Katzen und Hunde, nur durch ein dichtes Drahtnetz zur Vermeidung offener Aggressionshandlungen getrennt, täglich in einem Käfig zusammen. Während der mehrmonatigen Versuchsdauer konnte er bei den Katzen die Entwicklung eines Hochdrucks nachweisen. Die These einer spezifischen Hypertoniepersönlichkeit läßt sich nicht erhärten nach Richter-Heinrich (96), wohl aber nach Delius (22): "Eine offensichtliche Häufung gestörter Persönlichkeiten."
Pflanz und v. Üxküll (86) erhielten bei der Überprüfung psychologisch orientierter Hypothesen Hinweise auf neurotische Tendenzen, unterdrückte aggressive Impulse, die Bevorzugung eines unrealistischen zu hohen oder zu niedrigen Anspruchsniveaus. Bezüglich der unterdrückten aggressiven Impulse stellt sich für die Verfasser die Frage, ob dadurch auch eine manifeste Hypertonie entstehen kann.
Die Fülle der Untersuchungen über epidemiologische Aspekte der essentiellen Hypertonie unterstreicht noch einmal mit aller Deutlichkeit, daß neben der gesicherten genetischen Disposition als Ursache des genuinen Hochdrucks viele Faktoren bei der Manifestation und dem Verlauf dieser Erkrankung eine nicht unbedeutende Rolle spielen.

III. BORDERLINE HYPERTONIE UND ESSENTIELLE HYPERTONIE

Diese Thematik ist im Zusammenhang mit der Früherkennung der essentiellen Hypertonie insofern sehr wichtig, da man bei Blutdruckuntersuchungen von jungen Menchen im Adoleszentenalter oftmals sowohl Werte im hypertonen Grenzbereich - ≧ 140/90 mm Hg - messen kann als auch Werte im Normbereich. Es stellt sich dann die Frage, inwieweit es sich hierbei um Zeichen einer zu erwartenden Manifestation des primären Hochdrucks im späteren Lebensalter handelt oder nur um passagere Blutdrucksteigerungen, die keine wesentliche klinische Bedeutung haben. Julius (51) hat sich in seiner Arbeit "Borderline Hypertension - A critical review" mit über 100 Veröffentlichungen verschiedener Autoren zu diesem Thema sehr kritisch auseinandergesetzt. Die Auswertung des Zahlenmaterials ließ ihn zu einem Durchschnittswert für die Prävalenz der Borderline Hypertonie, wenn die systolischen Blutdruckwerte zugrunde gelegt wurden, von 10 % und mehr in allen Altersgruppen über 20 Jahre kommen. Die Inzidenz betrug ungefähr 1 % in der Bevölkerung, das Risiko für Borderline Hypertoniker, eine stabile Hypertonie zu entwickeln, lag etwa zweimal höher als bei den Normotonen. Trotzdem betont der Autor, daß das absolute Risiko nicht sehr groß sei. Eine weitere Beobachtung war der vermutliche Anstieg der Prävalenz mit dem Alter sowie eine geringere Prävalenz bei den Frauen unter 50 Jahren im Vergleich zu den Männern. Eine große Anzahl der Publikationen über Borderline Hypertonie beschäftigte sich mit der hämodynamischen Situation. Untersuchungen der Herzkreislaufverhältnisse (Tabelle 1) zeigten eine Erhöhung des Herzminutenvolumens sowie einen normalen oder erniedrigten peripheren Gefäßwiderstand; Sannerstedt et al. (99), Bello et al. (8). Levy et al. (65) konnten bei ihren labilen Hypertonikern die Beobachtungen bezüglich des Herzminutenvolumens nicht bestätigen. Ein normales Plasmavolumen wurde von Finkielman

Autoren	periph.vaskul. Widerstand	Herzminuten-volumen	Plasma volumen
Sannerstedt et al. (99)	=	↑	
Levy et al. (65)	↑	=	
Finkielman et al. (35)	=	↑	=
Ellis et al. (30)		↑	=
Bello et al. (8)	↓ NS	↑	↑ NS
Julius et al. (50)	↑	↑	↓
Safar et al. (98) I	↑	=	=
II	↓	↑	↓

Tabelle 1: Hämodynamische Parameter der Borderline Hypertoniker

Zeichenerklärung:
↑ erhöht
= normal
↓ erniedrigt
NS nicht signifikant

et al. (35), Ellis et al. (30) gefunden, signifikant erniedrigte Werte ergaben die Beobachtungen von Julius et al. (50). Safar et al. (98) unterteilten die von ihnen untersuchten Borderline Hypertoniker in solche mit erhöhtem peripherem Widerstand, normalem Herzminutenvolumen sowie normalem Plasmavolumen und stellten ihnen eine andere Gruppe mit erniedrigtem peripherem Widerstand und Plasmavolumen sowie erhöhtem Herzminutenvolumen gegenüber. Auf Grund der bis jetzt aufgeführten Kriterien ist die labile Hypertonie vom genuinen Hochdruck abzugrenzen, da sich hier ein signifikant erhöhter peripherer Widerstand und ein um 10 % erniedrigtes

Herzminutenvolumen nachweisen lassen (vgl. Wollheim, 115). Zusätzlich ist durch eine Arbeit desselben Autors (110) schon seit langem bekannt, daß die aktive Plasma- und Blutmenge im Zustand der kardiovaskulären Kompensation der essentiellen Hypertonie verringert gefunden wird.
Als Ursache für den Anstieg des Herzminutenvolumens und der Herzfrequenz bei den Borderline Hypertonikern postulierten Julius et al. (52) einen erhöhten Tonus des sympathischen Nervensystems und einen gering erhöhten Tonus des parasympathischen Nervensystems. Seine Arbeitsgruppe konnte allein mit einem Beta-Blocker wie Propanolol das Herzminutenvolumen und die Herzfrequenz nur teilweise an die Werte der Normotonen angleichen, dagegen mit einer zusätzlichen Gabe von Atropin ließ sich diese Differenz zwischen den beiden Gruppen zum Verschwinden bringen. Die Bedeutung beta-adrenerger Mechanismen wird auch von Frohlich und seinen Mitarbeitern (38) betont.
Die labile Hypertonie als Vorstadium der essentiellen Hypertonie wird von Julius und Hansson (53) in ihrer Arbeit bejaht. Sie beschrieben 3 Gruppen von ineinander übergehenden Hypertonieformen. Erstens die Borderline Hypertonie mit neurogen bedingtem erhöhtem Herzminutenvolumen, zweitens die fortgeschrittene Borderline Hypertonie mit normalem Herzminutenvolumen und leicht erhöhtem peripherem Widerstand, der mit einem verminderten Plasmavolumen korreliert (vgl. Wollheim, 114), schließlich drittens die manifestierte essentielle Hypertonie, die durch ein stark reduziertes Plasmavolumen und eine ausgeprägte Erhöhung des peripheren Widerstandes gekennzeichnet ist. Wollheim (116) hält es in seiner Arbeit "Essentielle Hypertonie und Borderline Hypertension" für wahrscheinlicher, auch auf Grund der hämodynamischen Befunde, daß die Borderline Hypertonie ein eigenes Krankheitsbild darstellt: "Mit unbalanciert verlaufender vegetativ nervöser Regulation des Gefäßsystems." Die Untersuchung von 78 Hypertonikerharnen auf die Ausscheidung einer vasoaktiven Substanz (Wollheim, 117) ergab 45 Nicht-

ausscheider, bei denen eine klinisch eindeutig etablierte essentielle Hypertonie vorlag, und 33 Ausscheider; von den letzteren waren 17 Borderline Hypertoniker. Auch dieses Ergebnis spricht für die Existenz eines abgrenzbaren Krankheitsbildes "Borderline Hypertension".
Eine Studie von Carey et al. (12, 13) in Charlottes Ville, in der 12.371 Personen untersucht wurden, zeigte ein Zurückgehen der Häufigkeit von labiler Hypertonie ab dem 55. Lebensjahr. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Julius et al. (51). Carey und seine Mitarbeiter teilen nicht die in vielen Arbeiten über den labilen Hochdruck geäußerte Ansicht, daß die Borderline Hypertoniker ein größeres Risiko haben, an kardiovaskulären Komplikationen zu erkranken und zu sterben als eine normotone Vergleichsgruppe. Vielmehr stimme dies nur insofern, wenn sich aus der Borderline Hypertonie eine manifeste essentielle Hypertonie entwickelt. Nach neuesten Untersuchungen von Wollheim (119) liegt allenfalls bei einem Drittel der labilen Hypertoniker das Frühstadium der essentiellen Hypertonie vor. Die Diskussion um dieses Problem ist zum jetzigen Zeitpunkt keineswegs abgeschlossen. Allerdings lassen die bisher aufgeführten Befunde mit einiger Sicherheit den Schluß zu, daß das Krankheitsbild der sogenannten "labilen Hypertonie" zwei völlig verschiedene Patientengruppen umfaßt; zum einen diejenigen Patienten, deren labiler Hochdruck als Vorstadium der essentiellen Hypertonie gesehen werden muß, zum anderen aber junge Menschen, deren labile Hypertonie durch eine vegetative Dysregulation im Bereich des Gefäßsystems verursacht wird.

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN ZUR FRÜHERKENNUNG DER ESSENTIELLEN HYPERTONIE AN 384 BUNDESWEHRSOLDATEN

1.) Probanden und Untersuchungsablauf

Mit der freundlichen Unterstützung des Divisionsarztes Dr. Renninger in der Balthasar Neumann Kaserne, Veitshöchheim, war es mir möglich, von Oktober 1976 bis April 1977 384 Bundeswehrsoldaten zu untersuchen. Die Auswahl erfolgte nach dem Alphabet der Krankenkarten, so daß ein freies, nicht nach bestimmten Gesichtspunkten ausgesuchtes Probandenkollektiv zur Verfügung stand. Die Soldaten hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung einen normalen Blutdruck - $\leq$ 140/90 mm Hg. Sie waren zwischen 18 - 26 Jahre alt mit einem Durchschnittsalter von 20 Jahren.
Die Blutdruckmessung erfolgte mit einer 13.5 cm breiten Armmanschette nach der Methode von Riva Rocci. Es wurde der Blutdruck unmittelbar vor Beginn der Anamneseerhebung als "sitzend sofort" gemessen sowie nach der Befragung nach dreiminütigem Liegen bzw. Stehen. Die Befragung zur familiären Hypertoniebelastung und zu bestimmten Erkrankungen, die häufig mit essentieller Hypertonie auftreten wie z.B. Apoplex, Herzinfarkt, zeigte schon bald, daß die jungen Soldaten nur lückenhafte Kenntnisse über die Gesundheit ihrer Eltern und Großeltern hatten. Um trotzdem eine möglichst vollständige Familienanamnese erheben zu können, gab ich jedem Soldaten zusätzlich einen Fragebogen mit, den er während seines Wochenendurlaubes zusammen mit seinen Eltern ausfüllen mußte.
Am Ende der Untersuchung, die im Sanitätsbereich der Kaserne stattfand, erhielt jeder Soldat ein Plastikgefäß, in dem er seinen Urin bis zum nächsten Morgen sammelte. Der Harn wurde dann in noch zu beschreibenden Schritten bis zum Tierversuch aufbereitet.

2.) Methode der Harnuntersuchung

Nach einem von Wollheim (117, 120) ausgearbeiteten speziellen Verfahren erfolgte die Untersuchung der gesammelten Urinproben. Am Anfang steht die Bestimmung des Volumens der Urinprobe, des pH, des spezifischen Gewichts sowie die Prüfung auf Eiweiß mit Sulfosalicylsäure. Mit Hilfe des Rotationsverdampfers wird die vorhandene Urinmenge im Verhältnis von 1 : 5 bei 35° C eingeengt und sodann für ca. 18 Stunden gegen fließendes Wasser dialysiert. Nach Zentrifugierung des Inhalts der Dialyseschläuche erfolgt die Fällung mit Aceton - 2 Teile Aceton, 1 Teil Urin -, dann abzentrifugieren des Acetons, Lösung des Niederschlags mit Aqua destillata, erneutes Zentrifugieren, anschließend Einengen und Gefriertrocknen des Überstandes.
Die gefriergetrocknete Substanz wird in 2 - 5 ml Pyridin gelöst, dann zentrifugiert und der sich ergebende Überstand auf eine Säule mit Sephadex G 50 - fine zur Gelchromatographie aufgetragen.

Elutionsmittel:	0.1 % Pyridin
Höhe:	90 cm oder 120 cm
Säulendurchmesser:	1.6 cm
pH:	7.15
Registrierung:	280 nm, 10 mm/h (20 mm/h)
	78 Tropfen/Glas = 5 ml/Glas
Meßzelle:	3 mm

Den nächsten Schritt stellt die Auswertung des Chromatogramms dar (Abbildung 1). Die Fraktion 2 der durchgeführten Unterteilung in mehrere Fraktionen enthält die vasoaktive Substanz. Testungen der anderen Fraktionen zeigten keinen Einfluß auf den Blutdruck des Kaninchens.
Nach Einengung und Gefriertrocknung dieser Substanz wird deren Reinheit durch eine weitere Chromatographie über Biogel P - 10 erhöht.

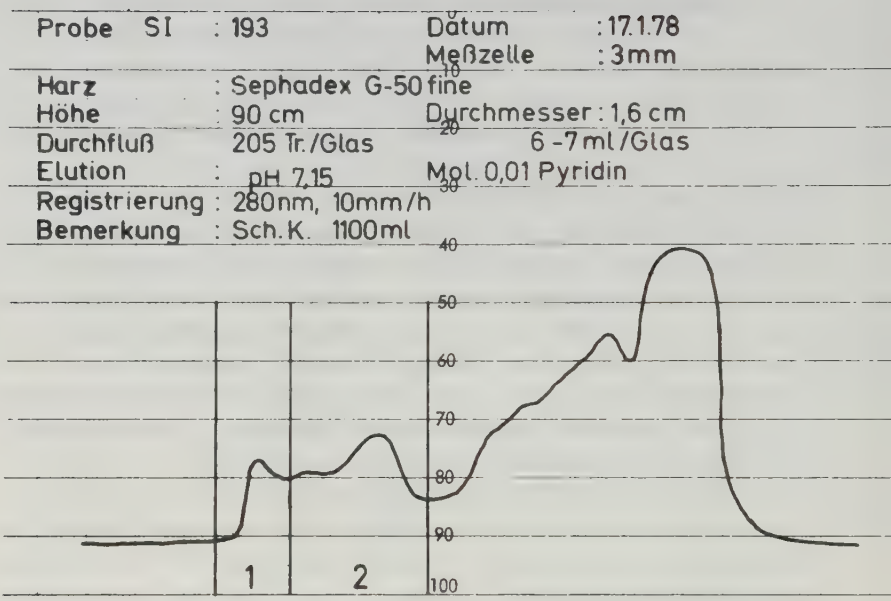

Abbildung 1 zeigt die Fraktionen der Gelchromatographie mit Sephadex G - 50 fine

Elutionsmittel:	0.1 % Pyridin
Höhe:	90 cm oder 120 cm
Säulendurchmesser:	1.0 cm
Registrierung:	280 nm, 10 mm/h (20 mm/h)
	39 Tropfen/Glas = 2.5 ml/Glas
Meßzelle:	3 mm

Es erfolgt wiederum die Auswertung des Chromatogramms mit einer Unterteilung in die Fraktion A und B (Abbildung 2), in der ersteren befindet sich die vasoaktive Substanz. Nach Einengung und Gefriertrocknung der entsprechenden Substanz wird die Testung im Tierversuch (Kaninchen) durchgeführt. Die 2 - 2.5 kg schweren Versuchstiere werden präpariert und bekommen unter Urethannarkose eine Test-

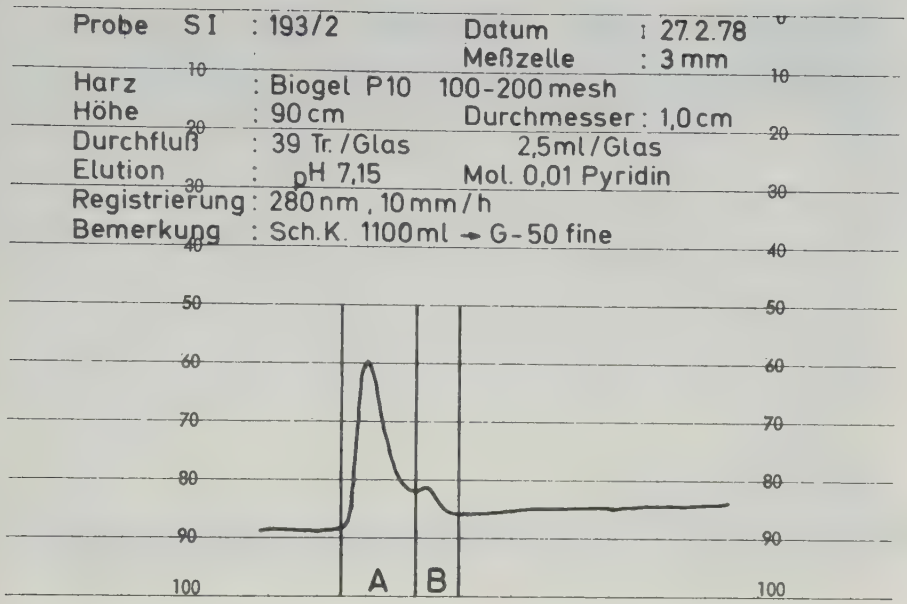

Abbildung 2 zeigt die Fraktionen der Gelchromatographie mit Biogel P 10

injektion von 5 µg/kg Körpergewicht in die Vena cava sup. Der Blutdruck wird fortlaufend blutig aus der Arteria carotis bestimmt.

Als positives Ergebnis wird eine Senkung des Blutdrucks beim Kaninchen um mehr als 20 % des Ausgangswertes für mindestens 3 Minuten bewertet (Abb. 3, 4).

Die isolierte Fraktion hat, wie schon erwähnt, ein Molekulargewicht von wahrscheinlich 12 000 - 25 000. Durch Kochen von 5 - 10 Minuten verliert sie nicht wesentlich an Wirkung.

Die weiteren chemischen Eigenschaften gibt die nachfolgende Aufstellung wieder (111, 121):

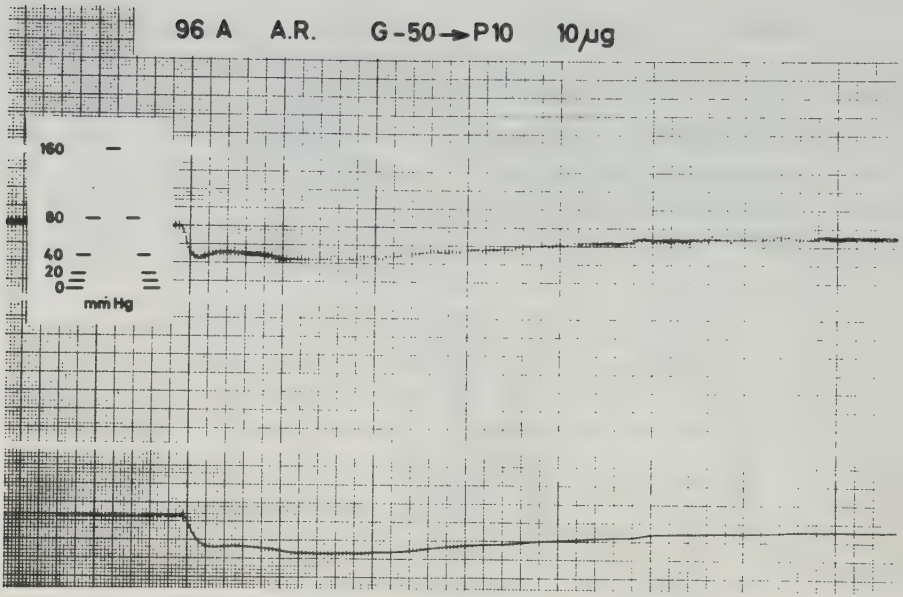

Abbildung 3: Vasoaktive Fraktion aus dem Harn eines Probanden ohne familiäre Hypertoniebelastung

Das Polypeptid ist fällbar durch:
1. Äthylalkohol
2. Methylalkohol
3. Aceton
4. Ammoniumsulfat

Löslichkeit besteht in:
1. Wasser
2. 10 %ige Trichloressigsäure

dagegen läßt sich die Substanz nicht lösen in:
1. Äther
2. Chloroform

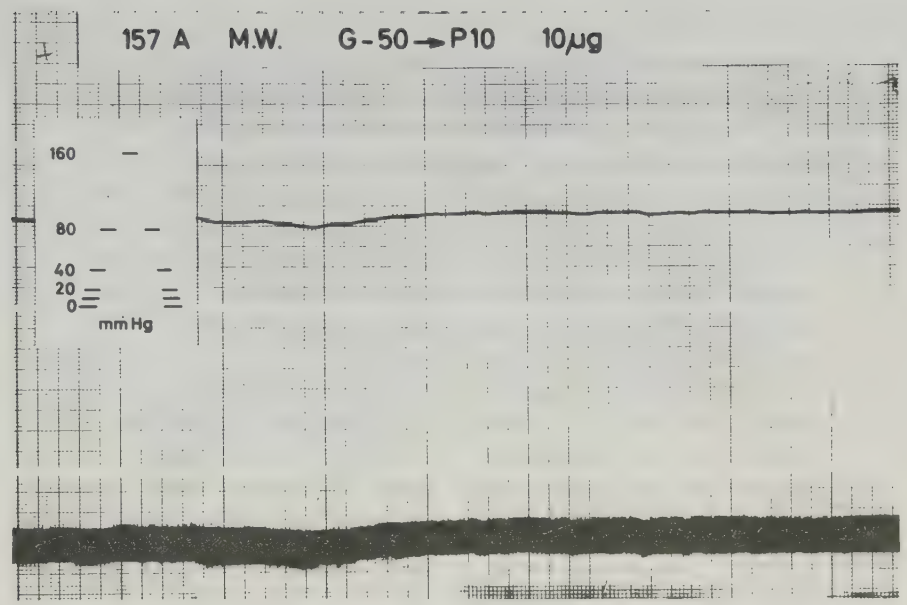

Abbildung 4: Vasoinaktive Fraktion aus dem Harn eines Probanden mit deutlicher familiärer Hypertoniebelastung

Sie ist weiterhin nicht an Kohle adsorbierbar, sowie nicht dialysabel.
Die physiologische Wirkung beruht auf einer peripheren Gefäßerweiterung, ein Einfluß auf die Herzaktivität oder die Atmung ist nicht nachweisbar (vgl. Wollheim, 111, 112).

3.) Ergebnisse

Es wurden insgesamt 393 Soldaten untersucht. Wegen unvollständiger Anamnese konnten 9 der Probanden bei der endgültigen Auswertung nicht berücksichtigt werden. Von den nunmehr verbleibenden 384 Fällen ergab sich bei 281 (73.2 %)

eine positive Testung im Tierversuch, d.h. die mit dem Urin ausgeschiedene Substanz zeigte eine vasoaktive Wirkung (Abbildung 3). Bei 103 (26.8 %) der Soldaten fiel die Testung im Tierversuch negativ aus, d.h. die ausgeschiedene Substanz war vasoinaktiv (Abb. 4, 5). Die Auswertung der Anamnesen ergab bei den im Tierversuch positiv getesteten Soldaten eine globale familiäre Hypertoniebelastung in 96 Fällen (34.2 %). Von den 103 im Tierversuch negativ getesteten Probanden waren 67 (65.1 %) familiär mit einer Hochdruckerkrankung belastet. Die Signifikanz beträgt $p<0,0005$ (Abb. 6).
Die Verteilung der familiären Belastung auf Eltern und Großeltern zeigt die Tabelle 2. Beide im Tierversuch getesteten Probandengruppen sind relativ häufig durch einen der beiden Elternteile bzw. durch die Eltern und Großeltern mit einer Hochdruckerkrankung belastet.

Hypertoniebelastung durch	+ n = 281 Im Tierversuch positiv getestete Soldaten	- n = 103 Im Tierversuch negativ getestete Soldaten
Vater oder Mutter	39 (13,9 %)	16 (15,5 %)
*) Vater und Mutter	4 (1,4 %)	
Großeltern	9 (3,2 %)	12 (11,7 %)
Eltern und Großeltern	44 (15,7 %)	39 (37,9 %)
globale familiäre Belastung ($p<0,0005$)	96 (34,2 %)	67 (65,1 %)

Tabelle 2 zeigt die Verteilung der globalden familiären Belastung

*) Bei den im Tierversuch negativ getesteten Soldaten hatten alle Probanden mit einer Vater- und Mutterbelastung zusätzlich eine Großelternbelastung.

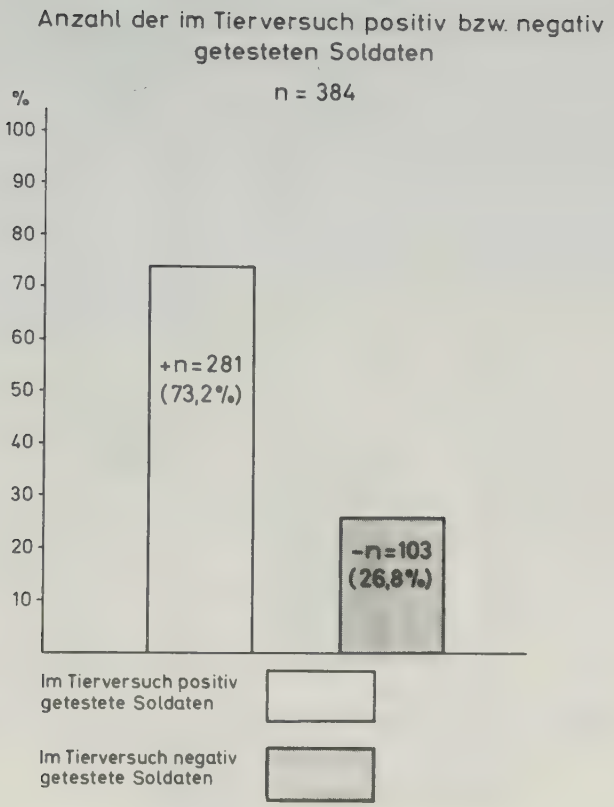
Anzahl der im Tierversuch positiv bzw. negativ getesteten Soldaten
n = 384
%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
+n=281
(73,2%)
-n=103
(26,8%)
Im Tierversuch positiv getestete Soldaten
Im Tierversuch negativ getestete Soldaten

Abbildung 5

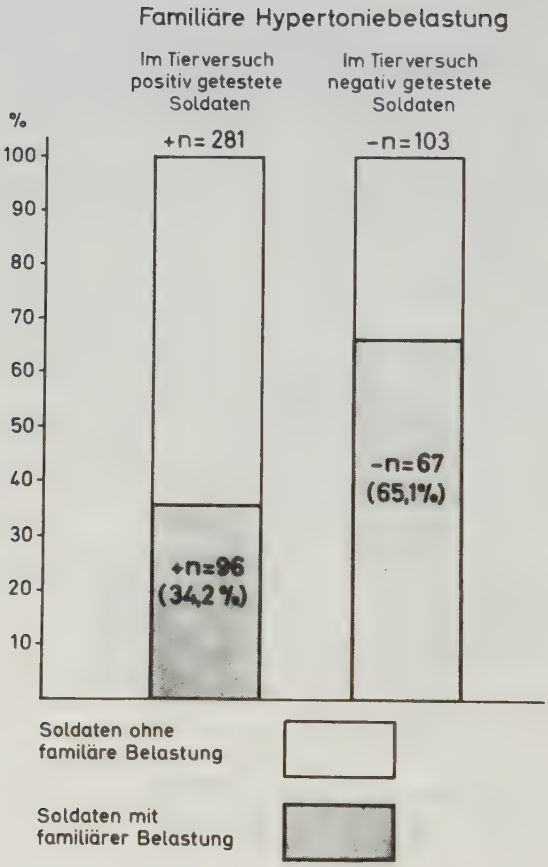
Familiäre Hypertoniebelastung
Im Tierversuch positiv getestete Soldaten
Im Tierversuch negativ getestete Soldaten
%
+n= 281
-n=103
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
+n=96
(34,2 %)
-n=67
(65,1%)
Soldaten ohne familiäre Belastung
Soldaten mit familiärer Belastung

Abbildung 6

Die weitere Aufspaltung der Belastung durch die Eltern und Großeltern zeigt ein Überwiegen der Hochdruckerkrankungen auf der mütterlichen Seite der Familie (Tabelle 3). Durch die Mutter und die Großeltern mütterlicherseits sind 16 (5.7 %) der im Tierversuch positiv getesteten und 17 (16.5 %) der im Tierversuch negativ getesteten Soldaten belastet. Berücksichtigt man bei der Auswertung der Hypertoniebelastung nur die Eltern der Soldaten, so findet sich auch hier eine höhere Belastung durch die Mutter. Bei 47 (16.7 %) der im Tierversuch positiv getesteten und 25 (24.3 %) der im Tierversuch negativ getesteten jungen Männer leidet die Mutter an einer Hypertonie (Tabelle 4).

Hypertoniebelastung durch	+ n = 281 Im Tierversuch positiv getestete Soldaten	- n = 103 Im Tierversuch negativ getestete Soldaten
Vater und Großeltern väterlicherseits	9 (3,2 %)	9 (8,7 %)
Mutter und Großeltern mütterlicherseits	16 (5,7 %)	17 (16,5 %)

Tabelle 3 zeigt die Verteilung der Hypertoniebelastung auf Vater und Großeltern väterlicherseits bzw. Mutter und Großeltern mütterlicherseits

Das berechnete Durchschnittsalter der Eltern lag bei der im Tierversuch positiv getesteten Probandengruppe bei 49.5 Jahre, bei der im Tierversuch negativ getesteten Gruppe bei 50.7 Jahre.
Die Untersuchung der Häufigkeit des Zigarettenrauchens läßt in beiden Gruppen ein Überwiegen der Raucher erkennen (Tabelle 5). Bei der im Tierversuch positiv getesteten Gruppe fanden sich 126 Nichtraucher (44.8 %) und 155 Rau-

Hypertoniebelastung durch	+ n = 281 Im Tierversuch positiv getestete Soldaten	- n = 103 Im Tierversuch negativ getestete Soldaten
Vater	30 (10.7 %)	20 (19.4 %)
Mutter	47 (16.7 %)	25 (24.3 %)
Vater und Mutter	10 (3.6 %)	10 (9.7 %)
Elternbelastung ($p < 0{,}0005$)	87 (31 %)	55 (53.4 %)

Tabelle 4 berücksichtigt nur die Hypertoniebelastung durch die Eltern.

+ n = 281 Im Tierversuch positiv getestete Soldaten		
0 Zigaretten/die	1-19 Zigaretten/die	≧ 20 Zigaretten/die
126 (44.8 %)	83 (29.5 %)	72 (25.6 %)
126 (44.8 %) Nichtraucher	155 (55.2 %) Raucher	
- n = 103 Im Tierversuch negativ getestete Soldaten		
0 Zigaretten/die	1-19 Zigaretten/die	≧ 20 Zigaretten/die
31 (30.1 %)	41 (39.8 %)	31 (30.1 %)
31 (30.1 %) Nichtraucher	72 (69.9 %) Raucher	

Tabelle 5 gibt die Häufigkeit des Zigarettenrauchens bei den im Tierversuch positiv bzw. negativ getesteten Soldaten wieder.

cher (55.2 %), davon hatten 72 (25.6 %) einen Zigarettenverbrauch von mehr als 20 Stück pro Tag. In der im Tierversuch negativ getesteten Probandengruppe rauchten 31 Soldaten (30.1 %) nicht, 72 (69.9 %) waren Raucher und davon wiederum 31 (30.1 %) starke Raucher. Gegenüber der im Tierversuch positiv getesteten Gruppe ist in der letzteren die Anzahl der Raucher deutlich erhöht. Die statistische Signifikanz beträgt $p < 0.01$. Die Auswertung der Alkoholanamnese in beiden untersuchten Gruppen ließ keine wesentliche Differenz erkennen. Bei den im Tierversuch positiv getesteten Soldaten tranken 67 (23.8 %) mehr als zwei Flaschen Bier am Tag, bei den im Tierversuch negativ getesteten Soldaten ergab sich mit 25 (24.3 %) ein ähnlicher Prozentsatz (Tabelle 6).

+ n = 281 Im Tierversuch positiv getestete Soldaten	
0 - 2 Flaschen Bier/die	> 2 Flaschen Bier/die
214 (76.2 %)	67 (23.8 %)
- n = 103 Im Tierversuch negativ getestete Soldaten	
0 - 2 Flaschen Bier/die	> 2 Flaschen Bier/die
78 (75.7 %)	25 (24.3 %)

Tabelle 6 zeigt den Alkoholverbrauch pro Tag bei den im Tierversuch positiv bzw. negativ getesteten Soldaten.

4.) Diskussion

Die in meiner Arbeit dargestellten Untersuchungsergebnisse bezüglich der Ausscheidung einer vasoaktiven Substanz im Harn normotoner Probanden stehen in guter Übereinstimmung

mit den von anderen Untersuchern (2, 11) - Labor Professor Wollheim - gefundenen Werten (Tabelle 7). Nachdem der Zusammenhang zwischen der Ausscheidung einer vasoinaktiven Fraktion im Urin und der Manifestation einer essentiellen Hypertonie gesichert scheint (75, 111, 112, 117, 119, 120), muß man bei den 103 im Tierversuch getesteten Probanden mit dem Entstehen eines essentiellen Hochdrucks in den nächsten 20 - 30 Jahren rechnen. Eine definitive Bestätigung dieser Aussage wäre allerdings nur durch eine prospektive Langzeitstudie zu erhalten. Dazu bietet das untersuchte Bundeswehrkollektiv gute Möglichkeiten, da die Soldaten in einer zentralen Krankenkartei registriert sind und eine Nachuntersuchung jederzeit möglich wäre.
Die von mir gefundenen Zahlen für die globale familiäre Hypertoniebelastung stimmen größtenteils mit den in der Literaturübersicht erwähnten Werten überein. Ein Vergleich mit diesen und mit den Hochdruckbelastungen, die von M. Arnold (2) und G. Bülow (11) - Labor Professor Wollheim - angegeben werden, zeigt Tabelle 8.

Autoren	+ n Im Tierversuch positiv getestete Probanden	- n Im Tierversuch negativ getestete Probanden	n Gesamtzahl
Arnold (2)	204 (70.3 %)	86 (29.7 %)	290
cand.med. G. Bülow (11)	175 (69.4 %)	77 (30.6 %)	252
eigene Untersuchungen	281 (73.2 %)	103 (26.8 %)	384

Tabelle 7 zeigt den Vergleich der eigenen Tierversuchsergebnisse mit anderen Arbeiten aus dem Labor von Professor Dr.med. E. Wollheim.

Autoren	normotone Probanden	hypertone Probanden
Weitz (109)	30.3 %	76.8 %
James P. O'Hare (43)	37.6 %	68.0 %
Nuzum und Elliot (79)	29.6 %	30.8 %
Platt (92)	37 %	76 %
Pflanz und Üxküll (86)	7.3 %	42.9 %
Ferneding (34)	8.4 %	44 %
Mimura und Kodera (74)	30 %	68.2 %
Wollheim (120)	34 %	69 %
	Im Tierversuch positiv getestete Probanden	Im Tierversuch negativ getestete Probanden
cand.med. G. Bülow (11)	26.9 %	67.5 %
Arnold (2)	31.4 %	55.8 %
eigene Untersuchungen	34.2 %	65.1 %

Tabelle 8 zeigt die familiäre Belastung durch Hochdruckerkrankungen bei verschiedenen Autoren.

Die von mir gefundene, im Gegensatz zu Arnolds Arbeit höhere Hypertoniebelastung bei den Ausscheidern einer vasoinaktiven Fraktion im Urin dürfte auf der noch gründlicheren Anamneseerfassung beruhen. Ich hatte jedem Soldaten, wie

bereits erwähnt, zusätzlich zur direkten Befragung noch einen Fragebogen mitgegeben, den er zu Hause mit den Eltern ausfüllen mußte. Daß die familiäre Belastung in dieser genannten Gruppe etwas höher liegen muß, zeigt auch der Vergleich mit den Ergebnissen von G. Bülow (11), die unter optimalen Bedingungen eine Anamneseerhebung durchführen konnte, da die Eltern ihrer Probanden während der Untersuchung anwesend waren und somit auch eine gute Information bezüglich der Großeltern gegeben war.
Bei den im Tierversuch positiv getesteten Soldaten hatten 96 Probanden (34.2 %) eine familiäre Belastung, obwohl sie eine vasoaktive Substanz im Urin ausschieden. Dies entspricht durchaus der klinischen Erfahrung, da sich immer wieder Fälle beobachten lassen, wo trotz deutlicher Hypertoniebelastung durch die Eltern die Kinder keinen Hochdruck entwickeln. Daraus ist die Schlußfolgerung zu ziehen, daß die genetische Anlage zur essentiellen Hypertonie nicht auf alle Nachkommen vererbt wird.
Bei den im Tierversuch negativ getesteten Soldaten schieden 36 Probanden (34.9 %) eine vasoinaktive Fraktion im Urin aus, obwohl sie keine familiäre Belastung aufwiesen. In diesem Zusammenhang muß aber berücksichtigt werden, daß eine bestimmte Anzahl der Eltern das Manifestationsalter der essentiellen Hypertonie noch nicht erreicht hat. Zusätzlich muß bei der familiären Hypertoniebelastung trotz aller Bemühungen, möglichst genaue und vollständige Angaben zu erhalten, ein Fehler berücksichtigt werden.
Die Hypertoniebelastung nur durch die Eltern (Tab. 4) sowie die Belastung durch Eltern und Großeltern (Tab. 3) zeigt eine größere Häufigkeit an Hochdruckerkrankungen auf der mütterlichen Seite. Obwohl die absoluten Zahlen relativ klein sind, scheint mir dieser geschlechtsspezifische Unterschied bedeutungsvoll. Diese Dominanz der mütterlichen Hypertoniebelastung konnte allerdings von G. Bülow (11) und M. Arnold (2) nicht bestätigt werden.

Aus der Tabelle 5 ist zu entnehmen, daß in beiden Probandengruppen die Raucher zahlenmäßig überwiegen, wobei in der Gruppe der im Tierversuch negativ getesteten Soldaten der Prozentsatz an Rauchern höher liegt als in der Gruppe der im Tierversuch positiv getesteten Soldaten. Auf Grund dieser Beobachtung wäre es denkbar, daß starker Nikotingenuß einen geringen Einfluß auf die Ausscheidung der vasoaktiven Substanz im Urin hat.
Der Alkoholverbrauch pro Tag läßt bei den beiden Probandengruppen keine wesentlichen Unterschiede erkennen (Tabelle 6), so daß eine Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse nicht zu erwarten ist.
Die bisher diskutierten Ergebnisse lassen die Schlußfolgerung zu, daß die Methode zur Früherkennung der essentiellen Hypertonie nach Wollheim einen wesentlichen Platz in der Hochdruckbekämpfung einnimmt.

a) Die Zahl der Ausscheider einer vasoinaktiven Polypeptidfraktion in einem nicht ausgesuchten Probandenkollektiv entspricht dem Prozentsatz an essentiellen Hypertonikern, den man im Manifestationsalter dieser Erkrankung vorfindet.

b) Die Häufigkeit der familiären Hypertoniebelastung bei den im Tierversuch negativ getesteten Probanden entspricht der Belastung, die von Patienten mit einer manifesten essentiellen Hypertonie angegeben wird.

Endgültige Beweiskraft können natürlich nur Nachuntersuchungen im Rahmen einer prospektiven Langzeitstudie bringen. Bei positivem Ausgang dieser Untersuchung hätte der Arzt durch diese Methode die Möglichkeit, einen jungen normotonen Patienten, der die vasoinaktive Fraktion im Urin ausscheidet, 20 - 30 Jahre vor der klinischen Manifestation dieses schweren Krankheitsbildes zu behandeln, z.B. mit salzarmer Diät. Fernerhin könnte der Arzt ihn beruflich beraten und durch ständige Kontrolluntersuchungen frühzeitig Komplikationen erkennen.

C) I. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 384 normotone Soldaten im Zeitraum von Oktober 1976 bis April 1977 auf die Ausscheidung einer vasoaktiven Substanz im Urin untersucht. Zusätzlich erfolgte eine genaue Befragung bezüglich ihrer familiären Hypertoniebelastung.

Insgesamt schieden 281 Soldaten (73.2 %) eine vasoaktive Substanz im Urin aus, keine oder sehr abgeschwächte Wirkung des Polypeptids im Tierversuch zeigte sich bei 103 Soldaten (26.8 %).

Von den im Tierversuch positiv getesteten Soldaten wiesen 96 Probanden (34.2 %) eine familiäre Hypertoniebelastung auf, bei den im Tierversuch negativ getesteten Soldaten waren 67 Probanden (65.1 %) mit einer familiären Hochdruckerkrankung belastet.
Es zeigte sich bei der Auswertung der familiären Hochdruckbelastung ein Überwiegen der mütterlichen Seite.

Eine geringe Beeinflussung der negativen Tierversuchsergebnisse ergab sich durch den täglichen Nikotinverbrauch; keinen Einfluß hatte dagegen der tägliche Alkoholkonsum.

Diese Ergebnisse lassen die Schlußfolgerung zu, daß es sich bei den 103 Soldaten (26.8 %), die eine vasoinaktive Fraktion im Urin ausschieden, um potentielle essentielle Hypertoniker handelt. Eine endgültige Bestätigung könnte allerdings nur durch weitere Beobachtungen des Blutdruckverhaltens der untersuchten Soldaten erreicht werden.

Ich danke Herrn Professor Dr.med. E. Wollheim für die freundliche Überlassung des Themas und seine stete Hilfsbereitschaft bei allen Fragen während der Arbeit.

Für die Übernahme des Korreferates danke ich Herrn Professor Dr.med. A. Heidland.

Mein Dank gilt auch Frau S. Peterknecht und Herrn Ch. Dees für ihre Unterstützung bei der chemischen Aufarbeitung der Harne und bei den Tierversuchen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

(1) Ambard, L. et E. Beaujard:
Causes de l'hypertension arteriélle.
Arch. gén. Méd. 1, 520 (1904)

(2) Arnold, M.:
Untersuchungen zur Früherkennung der essentiellen Hypertonie.
Dissertation Würzburg, 1978

(3) Awano, I., Takahashi, S.:
The twin studies in essential hypertension.
Jap. J. Human Genet. 11, 208 (1966)

(4) Ayman, D.:
The hereditary aspect of arteriolar hypertension.
New England Jr. Med., 194 (1933)

(5) Ayman, D.:
Heredity in arteriolar (essential) hypertension, a clinical study of the blood pressure of 1524 members of 277 families.
Arch. intern. Med. 53, 792 (1934)

(6) Ayman, D., Goldshine, A.D.:
Cold as a standard stimulus of blood pressure. A study of normal and hypertensive subjects.
New England J. Med. 219, 650 (1938)

(7) Becker, B.J.P.:
Cardiovascular disease in the Bantu and coloured races of South Africa; hypertensive heart disease.
South African J. Med. Sc. 11, 107 (1946)

(8) Bello, C.T., Sevy, R.W., Harakal, C.:
Varying hemodynamic patterns in essential hypertension.
Amer. J. Med. Sci. 250, 24 (1965)

(9) Benson, H., Shapiro, D., Tursky, B., Schwartz, G.E.:
Decreased systolic blood pressure through operant conditioning techniques in patients with essential hypertension.
Science 173, 740 (1971)

(10) Boyle, E.R.:
Biological patterns in hypertension by race, sex, body weight and skin colour.
J. A. M. A. 213, 1637 (1970)

(11) Bülow, G.:
Versuch einer Früherkennung der essentiellen Hypertonie im Stadium der Latenz.
Dissertation Würzburg, im Druck

(12) Carey, R.M., Reid, R.A., Ayers, C.R., Lynch, S.S., McLain III, W.L., Darracott Vaughan, E. Jr.:
The Charlottesville blood pressure survey: value of repeated blood pressure measurements to determine the prevalence of labile and sustained hypertension.
J. A. M. A. 236, 847 (1976)

(13) Carey, R.M., Ayers, C.R.:
Labile hypertension, precursor of sustained essential hypertension?
The Amer. J. of Medicine Vol. 61, 811 (1976)

(14) Casley-Smith, J.R.:
Blood pressures in Australian aborigenes.
Med. J. Austr. 2, 627 (1959)

(15) Comstock, G.W.:
An epidemiologic study of blood pressure levels in a biracial community in the southern United States.
Amer. J. Hyg. 65, 271 (1957)

(16) Cruz-Coke, R., Donoso, H., Radek Barrera:
Genetic ecology of hypertension.
Clin. Sci. Mol. Med. 45, Suppl. 1, 555 (1973)

(17) Dahl, L.K. and R.A. Love:
Evidence for relationship between sodium (chloride) intake and human essential hypertension.
A. M. A. Arch. Internal Med. 94, 525 (1954)

(18) Dahl, L.K.:
Der mögliche Einfluß der Salzzufuhr auf die Entwicklung der essentiellen Hypertonie, in: Essentielle Hypertonie, Bock, K.D. (Hrsg.)
Springer Berlin, 1960

(19) Dahl, L.K., M. Heine and L. Passinari:
Effects of chronic excess salt ingestion. Evidence that genetic factors play an important role in susceptibility to experimental hypertension.
J. Exptl. Med. 115, 1173 (1962)

(20) Dahl, L.K.:
Salt and hypertension.
Amer. J. Clin. Nutr. 25, 231 (1972)

(21) Dawber, T.R., Kannel, W.B., Kagan, A. Donabedian, R.K., McNamara, P.M.:
Environmental factors in hypertension, in: The Epidemiology of Hypertension. Proceedings of an International Symposium, edited by Stamler, J., Stamler, R., Pullman, T.N.
New York, Grune & Stratton, pp. 269 - 271 (1967)

(22) Delius, L., Fahrenberg, J.:
Ein kritischer Beitrag zur Psychosomatik der essentiellen Hypertonie.
Med. Klin. 58, 1102 (1963)

(23) Dole, V.P., Dahl, L.K., Cotzias, G.C., Eder, H.A., Krebs, M.E.:
Dietary treatment of hypertension. Clinical and metabolic studies of patients on the rice-fruit diet.
J. Clin. Invest. 29, 1189 (1950)

(24) Donnison, C.P.:
Blood pressure in the African Native.
Lancet 1, 6 (1929)

(25) McDonough, J.R., Garrison, G.E., Hames, C.G.:
Blood pressure and hypertensive disease among Negroes and Whites.
Ann. intern. Med. 61, 208 (1964)

(26) Dubois, A.:
Note sur la tension arterielle chez les Indigenes Congolais.
Ann. Soc. Belge. med. trop. 12, 133 (1932)

(27) Eich, R.H., Jacobsen, E.C.:
Vascular reactivity in medical students followed for 10 years.
J. Chron. Dis. 20, 583 (1967)

(28) Elder, S.T., Ruiz, Z.R., Deaber, H.L., Dillenkoffer, R.L.:
Instrumental conditioning of diastolic blood pressure in essential hypertensive patients.
J. Appl. Behav. Anal. 6, 377 (1973)

(29) Elliot, A.H., Nuzum, F.R.:
The urinary excretion of a depressor substance in arterial hypertension.
Endocrinology 17, 125 (1936)

(30) Ellis, C.N., Julius, S.:
Role of central blood volume in hyperkinetic borderline hypertension.
Brit. Heart J. 35, 450 (1973)

(31) Epstein, F.H.:
Die Epidemiologie des Hochdrucks.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 80, 36 (1974)

(32) Evans, J.G., Rose, G.:
Hypertension.
Br. med. Bull. 1, 37 (1971)

(33) Feldt, R.H., Wenstrand, D.E.W.:
The family history in arterial hypertension:
A study of 4376 insurance examinations.
Am. J. M. Sc. 205, 61 (1943)

(34) Ferneding, B.:
Erblichkeit bei essentieller Hypertonie.
Dissertation Würzburg, 1962

(35) Finkielman, S., Worcel, M., Agrost, A.:
Hemodynamic patterns in essential hypertension.
Circulation 31, 356 (1965)

(36) Forsyth, R.P.:
Blood pressure responses to long-term avoidance
schedules in the restrained Rhesus monkey.
Psychosom. Med. 31, 300 (1969)

(37) Frank, E.:
Bestehen Beziehungen zwischen chromaffinem System
und der chronischen Hypertonie des Menschen?
Dtsch. Arch. Klin. Med. 103, 397 (1911)

(38) Frohlich, E.D., Kozul, V.J., Tarazi, R.C., Dustan, H.P.:
Physiological comparison of labile and essential
hypertension.
Cir. Res. 27, Suppl. 1, 55 (1970)

(39) Gordon, T.:
Blood pressure of adults by race and area United
States 1960-62.
Natn. Center Hlth. Statist. Ser. 11, 865 (1964)

(40) Green, H.D., Hesler, J., Hildeman, H.:
Vasodilator substance present in urine.
Fed. Proc. 6, 114 (1947)

(41) Grollman, A., Harison, T.R., Baxter, J., Crampton, J.,
Reichsman, F., Mason, M.F.:
Sodium restriction in the diet for hypertension.
J. Amer. Med. Ass. 19, 533 (1945)

(42) Hamilton, M., Pickering, G.W., Roberts, J.A.F., Sowry, G.S.C.:
The aetiology of essential hypertension.
IV The role of inheritance.
Clin. Sci. 13, 273 (1954)

(43) O'Hare, James P., Walker, W.G., Vickers, M.C.:
Heredity and hypertension.
J. Amer. med. Ass. 83, 27 (1924)

(44) Harlan, W.R., Osborne, R.K. Jr., Graybill, A.:
Prognostic valve of the cold pressure test and basal blood pressure.
Am. J. Cardiol. 13, 683 (1964)

(45) Henry, J.P., Meehan, H.D., Stephens, P.M.:
The use of psychosocial stimuli to induce prolonged systolic hypertension in mice.
Psychosom. Med. 29, 408 (1967)

(46) Hines, E.A.:
The hereditary factor in essential hypertension.
Am. Intern. Med. 11, 593 (1937)

(47) Jablons, B.:
Angiotensin skintest.
Circulation 25, II 259 (1962)

(48) Johnson, A.L., Cornoni, J.C., Cassel, J.C., Tyroler, H.A., Heyden, S., Hames, C.G.:
Influence of race, sex and weight on blood pressure behaviour in young adults.
Am. J. Cardiol. 35, 523 (1975)

(49) Jores, A., Puchta, H.G.:
Zivilisationskrankheiten bei den Eingeborenen Französisch-Westafrikas.
Med. Klin. 55, 2145 (1960)

(50) Julius, S., Pascual, A., Reilly, K.:
Abnormalities of plasma volume in borderline hypertension.
Arch. Int. Med. 127, 116 (1971)

(51) Julius, S., Schork, M.A.:
Borderline-Hypertension - a critical review.
J. Chron. Dis. 23, 723 (1971)

(52) Julius, S., Pascual, A., London, R.:
Role of parasympathic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension.
Circulation 44, 413 (1971)

(53) Julius, S.T., Hansson, L.M.:
Hemodynamics of prehypertension and hypertension.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80, 49 (1974)

(54) Kahler, O.H., Weber, R.:
Zur Erbpathologie von Herz- und Kreislauferkrankungen
Untersuchungen an auslesefreien Zwillingen.
Z. Klin. 137, 507 (1940)

(55) Kaminer, B.W., Lutz, P.W.:
Blood pressure in bushmen of the Kalahari Desert.
Circulation 22, 289 (1960)

(56) Kannel, W.B., Brand, N., Skinner, J.J., Dawber, T.R.,
McNamara, P.M.:
The relation of adiposity to blood pressure and
development of hypertension. The Framingham Study.
Ann. J. intern. Med. 67, 48 (1967)

(57) Kannel, W.B., Dawber, T.R.:
Hypertensive cardiovascular disease. Framingham Study.
in: Onesti, G., Kim Moyer: Hypertension, mechanisms
and management.
New York, 1973

(58) Kempner, W.:
Treatment of kidney disease and hypertensive vascular
disease with rice diet.
N. Carolina Med. J. 5, 125 (1944)
in: Louis Tobion, M.D.: Current status of salt in
hypertension, in: Epidemiology and control of
hypertension, Editor: Oglesby Paul, M.D. (1974)

(59) Kert, M.J., Rosenburg, M.J., Coodley, E.L., Murdock, L.J.,
Hoffmann, St.H., Brotman, E.J., Johnston, W.L.:
Treatment of hypertension.
J. A. M. A. 143, 721 (1950)

(60) Klemola, E.:
Essentielle Hypertonie bei 23j. eineiigen Zwillingen.
Z. Konst. Lehre 22, 69 (1938)

(61) Koranyi, A.:
Physiologische und klinische Untersuchungen über den
osmotischen Druck tierischer Flüssigkeiten.
Z. klin. Med. 33, 1 (1897)

(62) Kröber, F.:
Beobachtungen und Erfahrungen in der ostafrikanischen
Praxis.
Klin. Wschr. 18, 724 (1933)

(63) Lachmann, H., Schubardt, J.:
Blutdruckwerte bei den verschiedenen Berufsgruppen des Erzbergbaus.
Zeitschr. f. Ärztl. Fortbildung 49, 9 (1955)

(64) Lee, R.E., Schneider, R.F.:
Hypertension and arteriosclerosis in executive and nonexecutive personnel.
J. Am. Med. Assoz. Vol. 167, 12 (1958)

(65) Levy, A.M., Tobakin, B.S., Hanson, J.S.:
Hemodynamic responses to graded treadmill exercise in young untreated labile hypertensive patients.
Circulation 35, 1063 (1967)

(66) Löwenstein, F.W.:
Blood pressure in relation to age and sex in the tropics and subtropics. A review of the literature and an investigation in two tribes of Brazil Indians.
Lancet 1, 389 (1961)

(67) Maddocks, I.:
Blood pressure in Melanesians.
Med. J. Aust. 1, 1123 (1967)

(68) Martini, P.:
Die Wirkungen der kochsalzfreien Ernährung bei Hochdruckkranken.
Dtsch. Arch. Klin. Med. Bd. 183, 109 (1938)

(69) Martini, P.:
Über die Behandlungsmöglichkeiten des genuinen Hochdrucks, insbesondere über salzfreie Diät.
Münch. Med. Wschr. 37, 325 (1938)

(70) Master, A., Lasser, R.P.:
Relationship of the blood pressure to weight, height and body build in apparently healthy subjects 65-106 years of age.
Amer. J. med. Sci. 235, 278 (1958)

(71) Mathisen, H.S., Løken, H., Brox, D., Stokke, H.:
The prognosis in essential hypertension.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 17, Suppl. 84, 257 (1965)

(72) Meneely, G.R., Tucker, R.G., Darby, W.J., Auerbach, ST.H.:
Chronic sodium chloride toxicity in albino rat.
II Occurence of hypertension and syndrome of edema and renal failure.
J. Exptl. Med. 98, 71 (1953)

(73) Miall, W.E.:
Follow-up study of arterial pressure in the population of a Welsh mining valley.
Brit. Med. J. 2, 1204 (1959)

(74) Mimura Goro, Minoru Kodera:
Genetic study on essential hypertension.
Jap. Circ. J. 37, 61 (1973)

(75) Möller, J., Schöffling, K.:
Essentielle Hypertonie und Depressan.
Z. klin. Med. 146, 273 (1950)

(76) Möller, J.:
Epidemiology of essential hypertension.
Med. Klin. 65, 811 (1970)

(77) Morrison, S.L., Morris, J.N.:
Epidemiological observations on high blood pressure without evident cause.
Lancet 2, 864 (1959)

(78) Moser, M.H., Morgan, R., Hale, M., Hoobler, S.W., Remington, R., Dodge, H.J., Macoulay, A.I.:
Epidemiology of hypertension with particular reference to the Bahamas Part I.
Am. J. Cardiol. 4, 727 (1959)

(79) Nuzum, F.R., Elliot, A.H.:
Analysis of 500 instances of arterial hypertension.
Amer. J. med. Sci. 181, 630 (1931)

(80) Oliver, W.J., Cohen, E.L., Neel, J.V.:
Bloodpressure, sodium intake and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a "no-salt" culture.
Circulation 52, 146 (1975)

(81) Page, L.B., Danion, A., Möllering, R. Jr.:
Antecedents of cardiovascular disease in six Solomon Islands societies.
Circulation 49, 1132 (1974)

(82) Pell, S., D'Alonzo, C.A.:
Chronic disease morbidity and income level in an employed population.
Amer. J. publ. Hlth. 60, 116 (1970)

(83) Perera, G.A.:
Hypertensive Vascular Disease:
Therapeutic principles and objectives.
J. Chron. Dis. Vol. 1, 472 (1955)

(84) Perera, G.A.:
The family of hypertensive man. Progress report of a longrange study program.
Am. J. med. Sci. 241, 18 (1961)

(85) Perera, G.A., Gearing, F.R., Schweitzer, M.D.:
A family study of primary hypertension - final report.
J. Chron. Dis. 25, 127 (1972)

(86) Pflanz, M., Üxküll, Th. v.:
Psychosomatische Untersuchungen an Hochdruckkranken.
Med. Klin. 57, 345 (1962)

(87) Pflanz, M.:
Ernährung und Blutdruck.
Fortschr. Med. 85, 267 (1967)

(88) Pflanz, M.:
Psychologische und sozialmedizinische Aspekte der Hypertonie.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 80, 42 (1974)

(89) Pickering, G.W.:
High blood pressure.
Churchill, London, 1955

(90) Pickering, G.W.:
Die Erblichkeit der Hypertonie, in: K.D. Bock:
Essentielle Hypertonie,
Berlin, Springer (1960)

(91) Pippig, L., Nowicki, L.:
in: Wollheim, E.: Die essentielle Hypertonie als nosologische Einheit und ihre Differentialdiagnose.
Sonderdruck aus Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung, Essentielle Hypertonie.
28. Tagung (1962), Seite 59-89 (Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1963)

(92) Platt, R.:
Heredity in hypertension.
Quart. J. Med. NS. 16, 111 (1947)

(93) Platt, R.:
The nature of essential hypertension.
The Lancet, p. 55 (1959)

(94) Platt, R.:
Heredity in hypertension.
The Lancet I, p. 899 (1963)

(95) Prior, A.M., Evans, J.G., Harvey, H.P.B.:
Sodium intake and blood pressure in two Polynesian populations.
N. Engl. J. Med. 279, 515 (1968)

(96) Richter-Heinrich, E., Knust, U., Müller, W., Schmidt, K.H., Sprung, H.:
Psychophysiological investigations in essential hypertensives.
J. Psychosom. Res. 19, 251 (1975)

(97) Robinson, S.C., Brucer, M., Maass, J.:
Hypertension, body build and obesity.
J. Lab. clin. Med. 25, 807 (1940)

(98) Safar, M., Weiss, Y.A., Levenson, J.A., London, E.M., Milliez, L.:
Hemodynamic study of 85 patients with borderline hypertension.
Amer. J. Cardiol. 31, 315 (1973)

(99) Sannerstedt, R., Julius, S.:
Systemic haemodynamics in borderline arterial hypertension: response to static exercise before and under the influence of propanolol.
Cardiovasc. Res. 6, 398 (1972)

(100) Schunk, J.:
Emotionelle Faktoren in der Pathogenese der essentiellen Hypertonie.
Z. klin. Med. 152, 251 (1954)

(101) Smirk, F.H.:
High arterial pressure.
Blackwell Scientific Publications Oxford 1957

(102) Stamler, R., Stamler, J., Riedlinger, W.F., Algera, G., Roberts, R.H.:
Weight and blood pressure.
J. Amer. med. Ass. 240, 1607 (1978)

(103) Sturm, A. Jr.:
Fortschritte in der Differentialdiagnose der Hypertonie in Praxis und Klinik.
Med. Welt 25, 2051 (1974)

(104) Teichmann, G., Blumenthal-Barby, K., Kaeding, A., Bellin, H.:
Zur sozialen Bedeutung der Hypertonie.
Z. Gesamte Hygiene 19, 613 (1973)

(105) Thacker, E.A.:
Blood pressure studies on university students, including the effect of exercise on essential hypertension, hypotension and normal subjects.
Ann. int. Med. 14, 415 (1940)

(106) Thomas, C.B.:
Familial patterns in hypertension and coronary heart disease.
Circulation 20, 25 (1959)

(107) Tobian Louis, M.D.:
Current status of salt in hypertension, in:
Epidemiology and control of hypertension,
Editor: Oglesby Paul, M.D. (1974)

(108) Watkin, D.M., Froeb, H.F., Hatch, F.T., Gutman, A.B.:
Effects of diet in essential hypertension.
II Results with unmodified Kempner rice diet in fifty hospitalized patients.
Am. J. Med. 9, p. 441 (1950)

(109) Weitz, W.:
Zur Ätiologie der genuinen oder vasculären Hypertension.
Ztschr. f. klin. Med. 96, 151 (1923)

(110) Wollheim, E.:
Die zirkulierende Blutmenge und ihre Bedeutung für Kompensation und Dekompensation des Kreislaufes.
Z. klin. Med. 116, 269 (1931)

(111) Wollheim, E.:
Eine neue körpereigene blutdrucksenkende Substanz und ihre Bedeutung für die Pathogenese der essentiellen Hypertonie.
Schweiz. med. Wschr. 66, 1236 (1936)

(112) Wollheim, E.:
Eine neue körpereigene blutdrucksenkende Substanz und ihre Bedeutung für die essentielle Hypertonie.
Acta med. Scand. 91, 1 (1937)

(113) Wollheim, E.:
Gefäßerweiternde Stoffe des Harnes und Renin.
Acta physiolog. Scand. 10, 126 (1945)

(114) Wollheim, E.:
Hämodynamik und Organdurchblutung beim Hochdruck, in: Hochdruckforschung, Thieme, Stuttgart 1965, 136

(115) Wollheim, E.:
Die essentielle Hypertonie und andere Hochdruckformen.
Proc. Jap. gen. Assambly of Med. IV, 543,
Osaka 1967

(116) Wollheim, E.:
Essentielle Hypertonie und Borderline Hypertension.
Jikeikai Medical Journal, Tokyo 21, Suppl. 1 (1974)

(117) Wollheim, E.:
Verhalten einer vasoaktiven Polypeptidfraktion im Harn bei verschiedenen Hochdruckformen, in: Hypertension, Symposium Mainz, Herausg.: A. Distler u. H.P. Wolff, Thieme Stuttgart, 106 (1974)

(118) Wollheim, E.:
Als Volhard zum Paulus wurde.
Der Prakt. Arzt, H. 20, 3914 (1976)

(119) Wollheim, E.:
Ist der Essentielle Hochdruck eine Krankheitseinheit?
Ber. Physikal.-Med. Ges.
Würzburg, N.F. 86, 33 (1978)

(120) Wollheim, E., Arnold, M., Peterknecht, S., Dees, Chr., Claes B. Wollheim:
A new test for the diagnosis of genetic hypertension in man, in: Prophylactic approach to diseases, edited by W. Lovenberg, Rarepress,
New York (1979)

(121) Wollheim, E., Lange, K.:
Über einen depressorischen Stoff im Harn und sein Verhalten bei der Blutdruckkrankheit.
Dtsch. Med. Wschr. 58, 572 (1932)

(122) Wollheim, E., Möller, J.:
Hypertonie.
Handbuch der inneren Medizin, Bd. 9, 5. Teil, 4. Aufl.
Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg (1960)

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 25.10.1951 als Sohn des Betriebswirtes Rudolf Bülow und seiner Ehefrau Elisabeth Bülow, geb. Steinwandter, in Lorup, Kreis Aschendorf-Hümmling in Niedersachsen geboren.
Dort besuchte ich ein Jahr lang bis 1959 die Volksschule, anschließend für drei weitere Jahre bis 1962 die Volksschule in Innsbruck/Tirol.
Nach meiner Rückkehr nach Deutschland ging ich ein Jahr in Wuppertal, Nordrhein-Westfalen, in die dortige Grundschule und wurde 1963 in das Staatliche Mathematisch-Naturwissenschaftliche Jungengymnasium eingeschult.
Im Mai 1971 legte ich das Abitur ab und begann nach zweijähriger Dienstzeit bei der Bundeswehr im Wintersemester 1973/74 mit dem Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg.
Im August 1975 legte ich die Ärztliche Vorprüfung ab, ein Jahr später den ersten Abschnitt und im Sommer 1978 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.
Nach dem praktischen Jahr in dem Städtischen Krankenhaus Schweinfurt bestand ich im Herbst 1979 den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.
Im Jahre 1976 heiratete ich Fräulein cand.med. Gabriele Klein.

Würzburg, den 14. November 1979

Rudolf Bülow